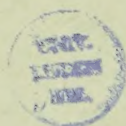


DER EINFLUSS VON PARTIELLER DÜNNDARM-
UND DÜNNDARM-CAECUM-RESEKTION AUF DEN
WASSER- UND ELEKTROLYTTTRANSPORT DES
RATTENCOLONS

Johannes FABRITIUS

Diss München
1923



Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 2014774



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. E. Buchborn

Der Einfluß von partieller Dünndarm- und Dünndarm-
Caecum-Resektion auf den Wasser- und Elektrolyt-
transport des Rattencolons

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Johannes Fabritius

aus

Kronstadt

1983

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. K. Loeschke

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. E. Buchborn

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 15. November 1983

Meinen Eltern in Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. <u>Einleitung</u>	1
1.1. Aufbau, Proliferation und Funktion des normalen Rattendickdarms	1
1.2. Adaptationsmodelle am Tierdarm	3
1.3. Funktion und Adaptation des menschlichen Dickdarms	9
2. <u>Ziele der Arbeit</u>	10
3. <u>Methodik</u>	12
3.1. Tierhaltung	12
3.2. Operation	12
3.2.1. Transsektion	15
3.2.2. Jejunum-Ileum-Resektion	17
3.2.3. Jejunum-Ileum-Caecum-Resektion	18
3.3. Versuche	21
3.3.1. Vorbereitung der Tiere für die Resorp- tionsmessungen in vivo	21
3.3.2. Material und Geräte	23
3.3.3. Messung der transmuralen elektrischen Potentialdifferenz	23

	Seite
3.3.4.	Flüssigkeitsresorption 24
3.3.5.	Messung der Makrooberfläche 25
3.3.6.	Messung des Darmgewichts 26
3.3.6.1.	Feuchtgewicht 26
3.3.6.2.	Trockengewicht 26
3.3.7.	Schleimhautgewinnung 27
3.3.7.1.	Material und Geräte 27
3.3.7.2.	Vorgehen 27
3.3.8.	Proteinbestimmung nach Lowry 28
3.3.8.1.	Prinzip 28
3.3.8.2.	Reagenzien und Geräte 29
3.3.8.3.	Durchführung 29
3.3.8.4.	Auswertung 32
3.3.9.	Bestimmung der spezifischen Aktivität der Natrium-Kalium-Magnesium-stimulierbaren ATPase 32
3.3.9.1.	Prinzip 32
3.3.9.2.	Reagenzien und Geräte 35
3.3.9.3.	Durchführung 36
3.3.9.4.	Auswertung 37
3.3.10.	Elektrolytbestimmung 38
3.3.10.1.	Flammenphotometrische Bestimmung von Na- trium und Kalium 38

	Seite
3.3.10.1.1. Prinzip	38
3.3.10.1.2. Reagenzien und Geräte	39
3.3.10.1.3. Meßvorgang	40
3.3.10.1.4. Berechnung	40
3.3.10.2. Messung von Chlorid mit dem Mikro- Chlor-O-Cunter	42
3.3.10.2.1. Prinzip	42
3.3.10.2.2. Reagenzien und Geräte	43
3.3.10.2.3. Meßvorgang	44
3.3.10.2.4. Berechnung	44
3.3.11. Statistische Auswertung	44
4. <u>Ergebnisse</u>	46
4.1. Vorversuche	46
4.1.1. Festlegung der Resektionslänge	46
4.1.2. Makroskopische Beurteilung der Verände- rungen am Restdarm	47
4.2. Überlebensrate	48
4.3. Postoperative Diarrhoe	48
4.4. Postoperative Trinkmenge	50
4.5. Postoperative Futtermenge	50
4.6. Postoperativer Gewichtsverlauf	53

	Seite
4.7.	Massenparameter 56
4.7.1.	Darmfläche 56
4.7.2.	Darmgewicht 58
4.8.	Funktionsparameter 60
4.8.1.	Resorptionsraten 60
4.8.2.	Transmurale elektrische Potentialdif- ferenz 66
4.8.3.	Aktivitätsbestimmung der ATPasen im Mucosahomogenat 68
5.	<u>Diskussion</u> 71
5.1.	Zur Methodik 71
5.2.	Zu den Ergebnissen 74
5.2.1.	Beobachtungen am Gesamttier 74
5.2.2.	Änderungen der Massenparameter des Colons nach Dünndarm- und Dünndarm-Caecum-Resek- tion 80
5.2.3.	Einfluß der Dünndarm- und Dünndarm-Caecum- Resektion auf den Elektrolyt- und Wasser- transport des Colons 84
5.3.	Zusammenhang zwischen funktioneller Mehr- belastung und Adaptation der Colonschleim- haut im Anschluß an Dünndarm- und Dünndarm- Caecum-Resektion 90

	Seite
6. <u>Zusammenfassung</u>	94
7. <u>Literaturverzeichnis</u>	98

1. Einleitung

1.1. Aufbau, Proliferation und Funktion des normalen Rattendickdarms

Das Epithel des Dickdarms weist, verglichen mit dem Dünndarm, eine einfachere Struktur auf. Das Fehlen der Zotten und die schmalen Krypten bewirken die flache Oberfläche (24). Der Epithelzellverband enthält Zylinderepithel-, Becher- und argentaffine Zellen, die vermutlich von einer gemeinsamen Stammzelle am Kryptengrund abstammen (11,48). Die Proliferationszone umfaßt die unteren zwei Drittel der Lieberkühnschen Krypten (24). Von dort wandern die Zellen in Richtung Darmlumen und werden schließlich von der Schleimhautoberfläche zwischen den Krypten abgeschilfert (24). Die Zellzykluszeit ist in den einzelnen Dickdarmsegmenten unterschiedlich und reicht von durchschnittlich 25 Stunden im Caecum zu 50-60 Stunden im Colon descendens (77,88). Die Zellmigration am Colon descendens von der oberen Grenze der Proliferationszone zu der Schleimhautoberfläche dauert zweieinhalb bis drei Tage (77). Sunter und seine Mitarbeiter (88,89) haben in den einzelnen Dickdarmsegmenten Unterschiede auch im morphologischen Aufbau der Krypten gefunden. Kryptenlänge und



Anordnung der proliferierenden Zellen innerhalb der Krypte weisen im Caecum, Colon ascendens und Colon descendens deutliche Differenzen auf (88,89). Entsprechend den morphologischen und zellkinetischen Unterschieden der Schleimhaut in den Dickdarmsegmenten konnten auch Unterschiede in den Transporteigenschaften nachgewiesen werden.

Während das Colon in seiner Gesamtheit eine wichtige Aufgabe bei der Konservierung von Flüssigkeit und Elektrolyten erfüllt, ist die Resorption von Wasser und Natrium mengenmäßig im proximalen größer als im distalen Colon, dagegen kann das distale Colon den Darminhalt durch Überwindung höherer Konzentrationsdifferenzen für Ionen besser konzentrieren (20,29,34,104).

Die Klärung der Resorptionsvorgänge wird ferner dadurch erschwert, daß sich am Dünndarm und Colon von Kaninchen, Hund und Ratte Unterschiede fanden, die auch die Übertragung auf den Menschen nur mit Vorbehalt ermöglichen (3,64,71,75,95). Übereinstimmung herrscht jedoch darüber, daß das Colon der Säugetiere Natrium und Chlorid netto resorbiert und Kalium und Bicarbonat sezerniert (4,14,73,75,76,94,95).

Vom Colon der Ratte ist bisher gesichert, daß ein Teil der Natriumresorption aktiv, unter Verbrauch von Energie,

erfolgt, während wahrscheinlich multiple Transportprozesse für Natrium, Kalium, Chlorid und Bicarbonat vorhanden, jedoch nicht in allen Details bekannt sind (4,6,17,25,26,69,75).

Das Vorhandensein der Natrium-Kalium-aktivierten, Magnesium-abhängigen Adenosintriphosphatase (Na-K-ATPase) im Bereich der basolateralen Zellmembran konnte auch am Darm der Ratte bestätigt werden (36,42,44). Ihr Zusammenhang mit dem aktiven Transport von Natrium durch die Zelle wurde auch am Darm durch eine meist enge Korrelation zwischen der Höhe des Natriumnettotransports und der spezifischen Aktivität der Na-K-ATPase im Jejunum, Ileum und Colon hochgradig wahrscheinlich gemacht (12,13,36,37,42,85,90).

1.2. Adaptationsmodelle am Tierdarm

Das Darmepithel ist aufgrund seiner hohen Zellumsatzrate befähigt, sich in bezug auf die Anzahl der Zellen und ihre Funktion wechselnden Bedingungen anzupassen. Am Tiermodell und am Menschen konnte gezeigt werden, daß es in Abhängigkeit von Reizen, die auf den Darm einwirken, zu einer Abnahme, aber auch zu einer Zunahme der

Zellmasse und/oder der Funktion kommen kann.

Am Colon von Mäusen führt dreitägiges Fasten zu einer Abnahme der Proliferation auf die Hälfte des Ausgangswertes, während anschließendes Füttern eine Hyperproliferation hervorruft, wenn im Futter die benötigten Nährstoffe (Zucker, Protein, Salze) enthalten sind (86). Als weiteren wichtigen Faktor bei der Entstehung der Hyperproliferation betrachtet man die physikalische Einwirkung des Darminhaltes auf die Colonwand (87). Ratten, die mit flüssigem, ballaststofffreiem Futter ernährt werden, weisen bei unverändertem Körpergewicht nach vier Wochen eine Abnahme des Colongewichts um ca. 40% und der Mucosazellzahl um 75% auf (45). Sowohl parenterale als auch flüssige orale Ernährung hat eine Abnahme des Colongewichts und der DNS-Synthese zur Folge (78). Am Dünndarm kommt es nach einwöchiger parenteraler Ernährung ebenfalls zu einer Abnahme der DNS, des Mucosa- und Gesamtdarmgewichts und auch der Enzymaktivität von Maltase und Sucrase (46). Bisher ist nicht bekannt, ob DNS-Synthese und Wachstum des Colons durch Dehnung, Änderung der Motilität oder durch mechanische Abschilferung angeregt werden (78).

Im Gegensatz zur Hypoproliferation, die am Colon nach flüssiger, ballaststoffarmer und auch nach parenteraler Ernährung auftritt, führt eine ballaststoffreiche Diät zu einer deutlichen Massenzunahme von Caecum und Colon (22).

Am Modell keimfreier Tiere wurde erstmals eine gleichzeitige Untersuchung von morphologischen und funktionellen Parametern im Vergleich zu konventionell aufgezogenen Tieren durchgeführt. Das durch exzessive Massenzunahme gekennzeichnete Caecum keimfreier Ratten resorbiert pro Masseneinheit wesentlich mehr Wasser und Natrium als Kontrollen (52), begleitet von einem Anstieg der spezifischen Aktivität der Na-K-ATPase (84). Vergleichbar den Ergebnissen am keimfreien Rattencaecum sind die Veränderungen nach zweiwöchiger Antibiotikagabe. Unter diesen Bedingungen nehmen Caecummasse und die Resorption von Wasser und Kochsalz ebenfalls zu, ferner die transmurale elektrische Potentialdifferenz (53).

Schließlich entwickelt sich nach Zugabe von Polyäthylenglycol (PÄG) - einer großmolekularen, unverdaulichen Substanz - zum Trinkwasser, am Caecum der Ratte eine morphologische und funktionelle Adaptation. Da Adaptationsvorgänge an einem Colonabschnitt am PÄG-Modell bisher

am umfassendsten untersucht wurden (64), sollen die dabei erhobenen Befunde genauer geschildert werden. Bereits nach zwei Tagen kommt es zu einem parallelen Anstieg der Nettonatrium- und -wasserresorption pro Gewebsmasse, der spezifischen Aktivität der Na-K-ATPase und der transmuralen elektrischen Potentialdifferenz. Nach 10-14 Tagen erreichen sie ein Plateau und bleiben über acht Wochen unverändert (55). Zeitlich gering verschoben kommt es zu einem linearen und länger dauernden Anstieg des Trockengewichts und der Makrooberfläche auf das Doppelte bis Dreifache (56,57). Messungen von DNS, RNS und Protein ergeben nach 2-4 Tagen Hinweise auf eine zunehmende Proliferation. Das Verhältnis zwischen DNS, RNS und Protein bleibt konstant, während sich der Protein- und Nukleinsäuregehalt der Mucosa nach acht Wochen etwa verdoppelt. Da Nettonatriumtransport und Na-K-ATPase wesentlich stärker ansteigen als DNS oder Protein, war der Beweis erbracht, daß PÄG am adaptierenden Caecum nicht nur zu einer Hyperplasie, sondern darüber hinaus zu einer Transportsteigerung, speziell des aktiven Natriumtransports pro Zelle führt (55).

Eine am Dünndarm intensiv untersuchte Form der Adaptation tritt nach partieller Resektion des Organs auf. Am

verbliebenen Dünndarm kommt es zu einer Dickenzunahme aller Wandschichten und zu einer Hyperplasie der Villi (23,40,41,68). Parallel dazu wird der Transport von Wasser, Elektrolyten, Zucker und Aminosäuren, aber auch Gallensäuren und Vitamin B₁₂ erhöht (23). Jedoch sind, bezogen auf das Schleimhautgewicht, die Resorptionsraten nicht erhöht, spezifische Enzymaktivitäten sind gleichbleibend oder erniedrigt. Daraus wurde die Schlußfolgerung gezogen, daß es nach Resektion zu einer Adaptation des restlichen Dünndarms durch Zunahme der Zellmasse kommt, wobei die Resorption der Einzelzelle im wesentlichen unverändert ist (21).

Untersuchungen adaptativer Vorgänge am Colon im Anschluß an eine Darmresektion sind seltener und die Ergebnisse widersprüchlich. Die Mehrzahl der morphologischen Untersuchungen weist auf eine Hyperplasie hin. So fand Nygaard nach 75%iger distaler Dünndarmresektion am Rattencolon eine Zunahme von Umfang, Länge und Gewicht (68). Andere Autoren fanden schon 1-10 Tage nach 50%iger Dünndarmresektion eine meßbare Steigerung der Zellproliferation (65,91,100), die 1-3 Monate anhielt (100,106). Im Gegensatz dazu fand Perry (70) nach Dünndarmresektion, ohne Angaben über die Länge des Resektates zu machen,

am Colon keine Hinweise auf eine Massenzunahme. Er untersuchte darüber hinaus die Resorption von Wasser, Kochsalz und Gallensalzen pro cm Colonlänge, die er unverändert fand (70). Scarpello et al.(80) beobachteten nach 50%iger Dünndarmresektion am Colon keine Änderung der Mucosadicke und des Darmgewichts. Die Nettotransportraten von Wasser, Natrium und Kalium pro cm Colonlänge waren unverändert, in Bestätigung der Resorptionsbefunde von Perry (70). Erst wenn zusätzlich zur Hälfte des Dünndarms auch das Caecum reseziert wurde, fanden Scarpello et al. eine signifikante Zunahme der Mucosadicke und des Darmgewichts im gesamten Colon, führten jedoch unter diesen Bedingungen keine Resorptionsmessungen durch (80).

Die Untersuchungen von Perry und Scarpello et al. konnten übereinstimmend am Colon nach Dünndarmresektion keine Änderung der Transportraten nachweisen. Ungeklärt bleibt, ob es in den Fällen, wo nach Dünndarmresektion eine Hyperplasie am Colon nachweisbar war (65,68,91,100) auch zu einer gleichzeitigen Änderung der Transportraten kommt. Dasselbe gilt auch für die kombinierte Dünndarm-Caecum-Resektion.

Aus diesen Gründen muß untersucht werden, ob es in Abhängigkeit von der Resektionslänge zu einer Änderung der Zellzahl und der Transportfunktion der einzelnen Colonzelle kommen kann.

1.3. Funktion und Adaptation des menschlichen Dickdarms

Zu den Hauptaufgaben des menschlichen Colons gehört wie beim Tier die Resorption von Wasser und Elektrolyten. Die Migrationsrate ist mit 3-8 Tagen etwas länger als am Nagetiercolon, und die vollständige Erneuerung des Colonepithels dauert 4-8 Tage (24,99). Das menschliche Colon kann 5-6 Liter Wasser und 800 mEq Natrium pro Tag resorbieren und trägt damit wesentlich zur Homöostase des Wasser- und Elektrolythaushalts bei (18,43,71,93). Darüber hinaus scheinen restlicher Dünndarm und Colon ebenso nach ausgedehnter Dünndarmresektion die Resorption pro Gesamtorgan erhöhen zu können. Porus konnte am verbliebenen Dünndarm eine Hyperplasie nachweisen (74), während eine Steigerung der Resorption von Wasser und Elektrolyten nach Ileumresektion auch am menschlichen Colon durch Massenzunahme möglich zu sein scheint (72).

Das Kurzdarmsyndrom tritt nach ausgedehnten Dünndarmresektionen auf, wobei die Schwere der Malabsorption von der Länge und der Lokalisation des entfernten Darmstückes bestimmt wird (16,50,93,97). Im Anschluß an die Resektion kommt es zu exzessiven Durchfällen mit hohen Verlusten von Elektrolyten und Wasser, die nach Wochen bis Monaten nachlassen. Die Besserung der Resorption wird auf adaptative Prozesse im verbliebenen Dünndarm und Colon zurückgeführt (50,98).

2. Ziele der Arbeit

Da die bisherigen Ergebnisse über adaptative Prozesse im Colon nach Dünndarm - beziehungsweise Dünndarm-Caecum-Resektion unvollständig und widersprüchlich sind, wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

1. Ratten wurden in 3 verschiedene Versuchsgruppen eingeteilt. An einer Gruppe wurde eine Transsektion, an einer zweiten eine 60%ige Dünndarmresektion und an einer dritten eine Dünndarm-Caecum-Resektion vorgenommen.
2. In allen drei Gruppen wurde über vier Wochen nach der Operation das Körpergewicht, Futter- und Trinkmengen sowie die Stuhlkonsistenz beobachtet.

3. Vier Wochen nach der Operation wurden Makrooberfläche, Feucht- und Trockengewicht des Colons gemessen.
4. Messungen der Nettoresorption am narkotisierten Tier in vivo sollten klären, ob es zu einer Veränderung der Resorption von Wasser und Elektrolyten pro Gewebsmasse kommt.
5. Messungen der elektrischen Potentialdifferenz und der spezifischen Aktivität der Natrium-Kalium-aktivierten Magnesium-abhängigen Adenosintriphosphatase (Na-K-ATPase) sollten eventuelle Hinweise auf eine Änderung des aktiven Natriumtransports pro Zelle liefern.

In einer Parallelarbeit wurden unter den gleichen Bedingungen die Auswirkungen der Dünndarmresektion auf das Caecum untersucht (30). Teile aus der Parallelarbeit und der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht und diskutiert (51).

3. Methodik

Abbildung 1 zeigt schematisch die methodischen Schritte in chronologischer Reihenfolge.

3.1. Tierhaltung

Die Versuche wurden an männlichen Ratten vom Typ Wistar, Stamm TNO W 70, der Fa. Winkelmann, Kirchborchen durchgeführt. Die Tiere hatten ein Anfangsgewicht von 180-200g und wurden vor der Operation mindestens eine Woche lang unter definierten Bedingungen im Tierstall aufbewahrt. Bei einer Temperatur von 20-22°C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 50-60% wurden die Ratten mittels einer automatischen Beleuchtungsvorrichtung einem Tag-Nacht-Rhythmus von jeweils 12 Stunden unterworfen. In einem Käfig wurden vor der Operation fünf Ratten untergebracht. Die Ernährung bestand aus Standardrattenfutter (Altromin, Lage: Haltungsdiät Nr. 1320) und Wasser, beides ad libitum.

3.2. Operationen

Zum Zeitpunkt der Operation hatten die Ratten ein Gewicht von 220-240g. Bereits 24 Stunden vor der Operation

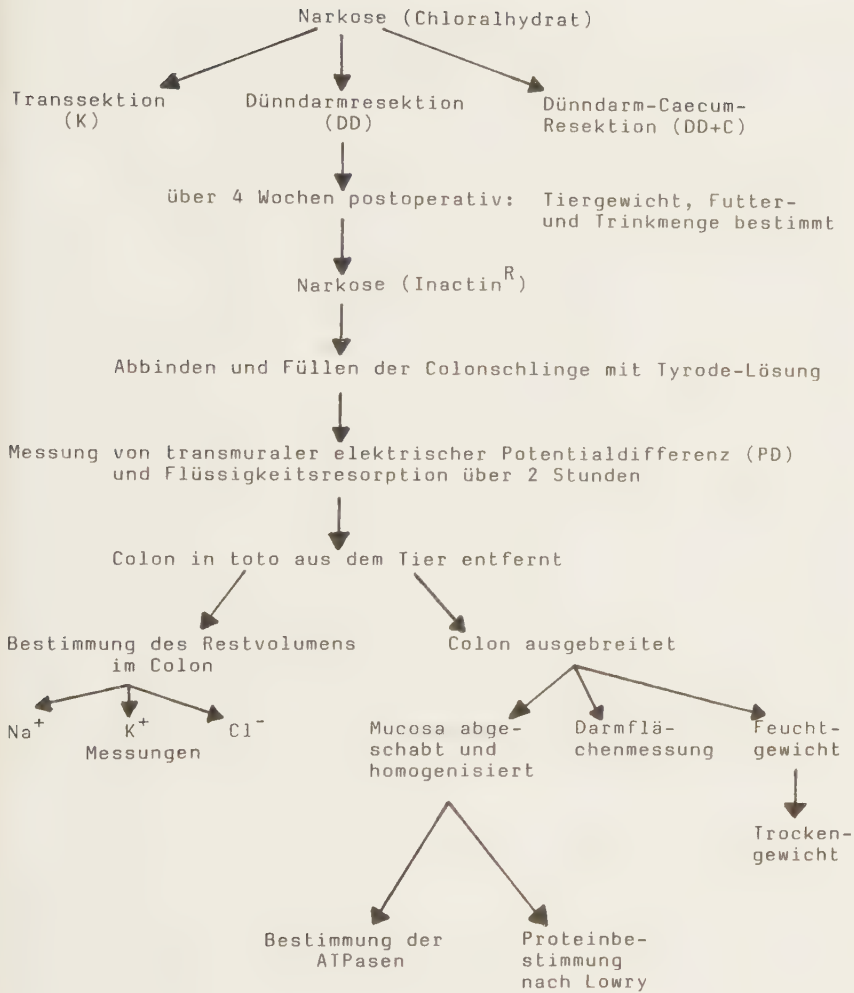


Abb. 1: Schematischer Überblick über die Methodik

erhielten die Tiere kein Futter mehr, bei weiterhin unbeschränkter Wasseraufnahme. Als Operationszeitpunkt wurde die Spanne zwischen 8 und 13 Uhr eingehalten.

Am Operationstag wurde das Gewicht der Tiere nochmals bestimmt und notiert. Für die Narkose wurde eine 3,6%ige Chloralhydratlösung in einer Dosierung von 1 ml/100g Körpergewicht verwendet. Das Narkosemittel wurde durch den linken Unterbauch intraperitoneal injiziert und zeigte nach 15-20 Minuten vollständige Wirkung, die ca. 60 Minuten anhielt. Da die Operation 1-1,5 Stunden dauerte, wurden nach einer Stunde 0,5 ml Chloralhydrat intraoperativ in die eröffnete Bauchhöhle appliziert.

Nach Eintritt der Narkose wurden die Tiere im Bereich des Abdomens mit einer elektrischen Haarschneidemaschine rasiert.

Für die Operation wurden folgende Instrumente verwendet:

- Skalpell
- anatomische Pinzette
- chirurgische Pinzette
- gerade Schere
- anatomische Klemmen
- Nadelhalter

- atraumatisches Nahtmaterial:

1. Für die Unterbindung der Mesenterialgefäße:

Synthofil DS 16, 5/0 USP, 1 metric, Fa. B. Braun Dexon

2. Für die Darmanastomose:

Synthofil DS 12, 6/0 USP, 0,7 EP, Fa. B. Braun Dexon

3. Für die Bauchwand:

Synthofil DS 19, 3/0 USP, 2 metric, Fa. B. Braun Dexon

- 0,9%ige NaCl-Lösung auf 37°C vorgewärmt

- Kompressen

- Tupfer

- Gummihandschuhe

Die Bauchhöhle wurde mit einem 4-5 cm langen Längsschnitt entlang der Linea alba eröffnet. Anschließend wurde der Bauch mit einer Komresse abgedeckt, die mit vorgewärmter NaCl-Lösung befeuchtet wurde. Zuerst wurde das Caecum auf die Komresse gelegt, und der Dünndarm vom aboralen Ende beginnend aus der Bauchhöhle hervorgeholt. Das weitere Vorgehen richtete sich nach der jeweiligen Operation (vgl. Abb. 2).

3.2.1. Transsektion

Innerhalb dieser Gruppe wurde das terminale Ileum 2 cm

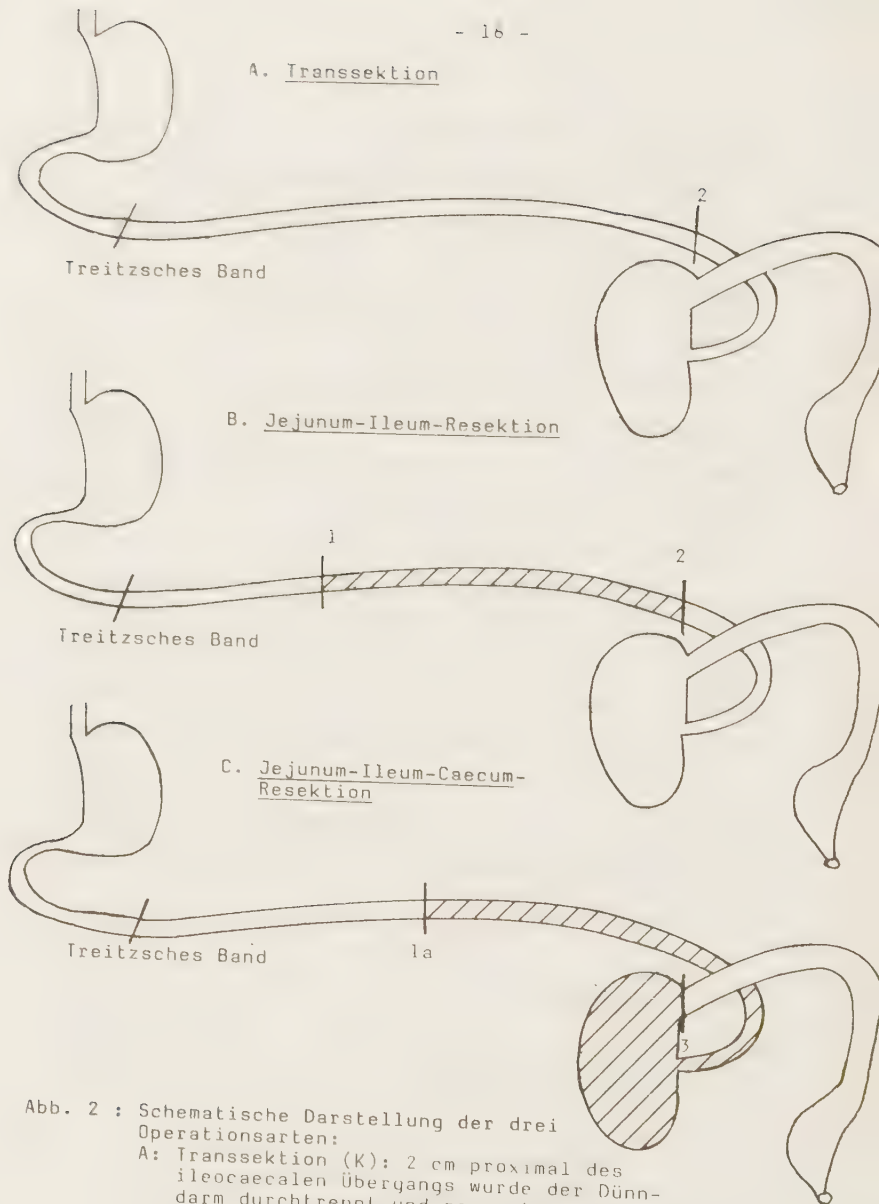


Abb. 2 : Schematische Darstellung der drei Operationsarten:

- A: Transsektion (K): 2 cm proximal des ileocaecalen Übergangs wurde der Dünndarm durchtrennt und reanastomosiert.
- B: Jejunum-Ileum-Resektion (DD): 15 cm distal vom Treitzschen Band und 2 cm proximal des ileocaecalen Übergangs wurde der Dünndarm durchtrennt, der schraffierte Teil reseziert und Jejunum mit dem Ileum anastomosiert.
- C: Jejunum-Ileum-Caecum-Resektion (DD+C): 25 cm distal vom Treitzschen Band und am Übergang vom Caecum zum Colon wurde der Darm durchtrennt, der schraffierte Teil reseziert und Jejunum mit dem Colon anastomosiert.

proximal des Ileocaecalsphincters durchtrennt und mit 6-8 Einzelnähten wieder anastomosiert. Um den perioperativen Flüssigkeitsverlust auszugleichen, wurden 3-5 ml vorgewärmte 0,9%ige NaCl-Lösung in die Bauchhöhle eingebracht. Anschließend wurde das Abdomen mit Einzelnähten, die Peritoneum, Muskulatur und Fell umfaßten, wieder verschlossen. Die Gruppe der transsezierten Tiere diente als Kontrollgruppe, um operationsbedingte Veränderungen einzelner Parameter auszuschalten.

3.2.2. Jejunum-Ileum-Resektion (DD-Resektion)

Vom Caecum ausgehend wurden die Dünndarmschlingen nach proximal, bis zum Treitzschen Band verfolgt, das als Orientierungsmarke zum Abmessen des Dünndarms diente. Vom Treitzschen Band wurden nach distal 15 cm Jejunum abgemessen, die belassen wurden. An dem dabei festgelegten Punkt prüften wir zunächst, wo die zuführenden Mesenterialgefäße eine Durchtrennung des Darms am geeignetsten erschienen ließen. Danach wurden die proximalen Mesenterialgefäße bis 2 cm vor dem Ileocaecalsphincter mit 3-4 Einzelnähten unterbunden und mit der Schere durchtrennt. Der Darm wurde erst proximal, dann distal abgetrennt, bevor der Rest des Jejunums mit dem terminalen

Ileum anastomosiert wurde. Während der Operation wurde der Darm in häufigen Intervallen mit warmer Kochsalzlösung befeuchtet, um zu verhindern, daß die Serosa austrocknet. Vor der Rückverlagerung des Darms in die Bauchhöhle, wurde überprüft, ob die Durchblutung der Anastomose intakt war, und keine Blutung auftrat. Anschließend wurden ebenfalls 3-5 ml 0,9%ige NaCl-Lösung in die Bauchhöhle eingebracht, bevor die Bauchwand mit Einzelnähten verschlossen wurde. Die Operation dauerte 60-70 Minuten.

Der resezierte Darm wurde ausgebreitet und abgemessen, wobei darauf geachtet wurde, daß er nicht gedehnt wurde. Innerhalb der Gruppe der Jejunum-Ileum-resezierten Ratten wurden 35-40 cm entfernt, was einer Dünndarmresektion von ca. 60% entsprach (Gesamtdünndarmlänge einschließlich Duodenum und belassenem Ileumstumpf betrug ca. 60 cm). Außer der Länge des Resektates wurde auch sein Feuchtgewicht bestimmt und vom präoperativen Gewicht der Tiere abgezogen. Dieser Wert diente als Ausgangswert für die Beobachtung des Gewichtsverlaufs der Tiere postoperativ.

3.2.3. Jejunum-Ileum-Caecum-Resektion (DD+C-Resektion)

Nach Eröffnung der Bauchhöhle wurde das Treitzsche Band aufgesucht und von dort nach distal ausgehend, 25 cm

Dünndarm abgemessen, die belassen wurden. Distal von diesem Punkt wurden die Mesenterialgefäße bis zum Übergang des Caecums ins Colon abgebunden und durchtrennt. Der Darm wurde zunächst im Bereich des Jejunums durchtrennt und anschließend am Übergang des Caecums in das Colon ascendens, wobei Dünndarm und Caecum in einem Stück entfernt wurden.

Das Aufsuchen einer Stelle, die zur Durchtrennung des proximalen Colons geeignet war, verlief schwieriger als am Dünndarm, bedingt durch die größere Dichte der Blutgefäße, die über die Darmwand zogen. Dementsprechend blutete es aus diesem Schnitt auch stärker als am Dünndarm. Die Anastomosierung zwischen Jejunum und Colon war ebenfalls schwieriger als die Jejuno-Ileostomie, weil im Durchmesser und in der Wandstärke unterschiedliche Darmstücke adaptiert werden mußten. Nach Rückverlagerung des Darms wurden ebenfalls 3-5 ml 0,9%ige NaCl-Lösung intraperitoneal appliziert, bevor die Bauchwand verschlossen wurde. In der Gruppe der Jejunum-Ileum-Caecum-resezierten Tiere wurden im Mittel 29 cm Dünndarm entfernt, was 50% des gesamten Dünndarms entspricht. Das Caecum hatte eine Länge von ca. 4-5 cm. Das Gewicht des Resektates wurde bestimmt und vom Rattengewicht vor Operationsbeginn

abgezogen. Das daraus ermittelte Gewicht diente als Ausgangswert für den postoperativen Gewichtsverlauf der Tiere.

Nach Beendigung der Operation wurden die Tiere auf Wärmetische, die auf 37°C vorgeheizt waren, gelegt, bis die Narkose beendet war. Dann wurden 5 ml Ringerlösung subcutan injiziert und die Ratten einzeln in gekennzeichnete Käfige gelegt. Postoperativ bekamen die Tiere 24 Stunden kein Futter, hatten jedoch uneingeschränkten Zugang zum Wasser.

Alle 4 Tage wurde das Gewicht der operierten Tiere gemessen. Das Flüssigkeitsvolumen und die Futtermenge wurden so bemessen, daß nach 4 Tagen noch ein Rest vorhanden war, so daß aus der Differenz zwischen Anfangs- und Endmenge die aufgenommene Flüssigkeit in ml und die Futtermenge in g pro 4 Tagen bestimmt wurde. Daraus berechneten wir die tägliche Wasser- und Futteraufnahme.

Darüber hinaus wurde notiert, wenn der Stuhl dünnflüssig und ungeformt war, was als Durchfall bezeichnet wurde.

3.3. Versuche

3.3.1. Vorbereitung der operierten Tiere für die Resorptionsmessungen in vivo

Postoperativ wurden die Ratten - einzeln in Käfigen untergebracht - vier Wochen im Tierstall gehalten. Am Versuchstag wurde zunächst das Körpergewicht der Tiere bestimmt. In einer Dosierung von 0,1 ml pro 100 g Rattengewicht wurden die Ratten mit Natriumthiobarbital (Inactin^R: 80 mg/ml 0,9%ige NaCl-Lösung) intraperitoneal narkotisiert. Nach 20 Minuten Einwirkungszeit wurde der gleiche Bauchschnitt durchgeführt, wie bei den vorangehenden Operationen. Der Darm wurde freigelegt, der Anastomosenbereich auf Durchgängigkeit, Verwachsungen und entzündliche Veränderungen untersucht. Unter Schonung der versorgenden Gefäßen wurde das Colon am proximalen Ende abgebunden und distal davon mit einem kleinen Schnitt das Lumen eröffnet. Mit einer Injektionsspritze wurde auf 37°C vorgewärmte Tyrode-Lösung in das Colon eingebracht, und der Darminhalt über den Anus herausgespült. Nach ausgiebiger Spülung wurde das Colon distal der kleinen Öffnung abgebunden. Am Übergang vom Colon zum Rektum wurde das Darmlumen ebenfalls eröffnet, und eine mit gesättigter KCl-Agar-Lösung

gefüllte Polyäthylenbrücke 1,5 cm in das Colonlumen vorgeschoben. Je nach Größe des Colons wurde ein abgemessenes Volumen, auf 37°C vorgewärmte Tyrode-Lösung in die Colonschlinge eingebracht. Anschließend wurde um die distale Colonwand und die KCl-Agar-Brücke eine zweite Ligatur gelegt. Die eingefüllte Tyrodemenge wurde notiert und diente als Anfangsvolumen für die Resorptionsberechnungen. Mit Operationsklammern wurden die Bauchdecken der Tiere wieder verschlossen, nachdem kontrolliert wurde, ob die beiden Darmenden dicht abgebunden waren. Die Ratten wurden auf Wärmetische gelegt, die während des Meßvorgangs die Körpertemperatur der Tiere aufrechterhalten sollten. Der Rattenschwanz wurde an der Spitze von der oberflächlichen Hornhautschicht befreit und in einen Becher mit Tyrode-Lösung getaucht. Er diente zur Ableitung des interstitiellen Potentials. Eine zusätzliche KCl-Agar-Brücke wurde mit einem Ende in die Tyrode-Lösung getaucht, und mit dem anderen Ende in eine gesättigte KCl-Lösung, in die eine Kalomel-Elektrode tauchte. Die im Darmlumen liegende KCl-Agar-Brücke stand mit einer zweiten Kalomel-Elektrode über eine gesättigte KCl-Lösung in Verbindung. Die beiden Kalomel-Elektroden wurden an ein mV-Meter angeschlossen. Über einen Zeitraum von 2 Stunden wurde mit dieser Vorrichtung die

Potentialänderung zwischen Darmlumen und Interstitium gemessen.

3.3.2. Material und Geräte

- KCl-Agarbrücken: zwei Stück pro Tier, bestehend aus Polyäthylenschläuchen, mit einem Innendurchmesser von 1,5 mm und einem Außendurchmesser von 2,1 mm, die - frei von Luftblasen - mit gesättigter KCl-Lösung in 3%igem Agar gefüllt waren.
- Kalomel-Elektroden: Typ 4112, Fa. Radiometer Kopenhagen
- mV-Meter: Typ 350/34, Fa. Knick, mit einer Ablesegenauigkeit von $\pm 0,5$ mV
- Einkanalkompensationsschreiber: Servogor RE 511, BBC Metrawatt
- Tyrode-Lösung: bestehend aus Tyrode I (NaCl : 171,12 mmol/l, $\text{MgCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$: 0,62 mmol/l, KCl : 3,35 mmol/l, $\text{CaCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$: 1,14 mmol/l) und Tyrode II (NaHCO_3 : 59,52 mmol/l, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$: 1,59 mmol/l). Vor Anwendung wurde Tyrode I und Tyrode II im Verhältnis 4:1 gemischt.

3.3.3. Messung der transmuralen elektrischen Potentialdifferenz (PD)

Vor und nach der zweistündigen Messung am Tier wurde mit den Kalomel-Elektroden und den beiden Brücken der Meßkreis

geschlossen und der dabei von 0 mV abweichende Wert als Asymmetriepotential vom mV-Meter abgelesen. Die beiden Asymmetriepotentialwerte, die maximal $\pm 1,0$ mV betrugen, wurden gemittelt und beim Ablesen der elektrischen Potentialdifferenz berücksichtigt. Bei einem Teil der Tiere erfolgte eine kontinuierliche Aufzeichnung der PD über den Meßzeitraum von 2 Stunden hinweg, während die Werte der Tiere, die nicht an den Schreiber angeschlossen werden konnten, in 5 minütigen Abständen abgelesen wurden. Mit dem Ablesen wurde erst nach einer 5 minütigen Stabilisierung des Potentials begonnen und die Ablesegenauigkeit betrug 0,5 mV.

3.3.4. Flüssigkeitsresorption

Das Anfangsvolumen wurde so gewählt, daß das Colon gut gefüllt war, ohne überdehnt zu werden. Während bei den transsezierten und den Jejunum-Ileum-resezierten Tieren durchschnittlich 3,5 ml Tyrode-Lösung eingebracht wurden, mußte das vergrößerte Colon der Jejunum-Ileum-Caecum-resezierten Ratten mit durchschnittlich 5,9 ml Tyrode-Lösung gefüllt werden, um einen vergleichbaren Füllungszustand zu erhalten. Nach der zweistündigen Meßzeit wurden die Michelklammern entfernt, das Colon in toto aus

der Bauchhöhle herausgeschnitten, wobei die zuführenden Gefäße knapp an der Darmwand durchtrennt und der an beiden Enden noch abgebundene Darm erst vom Blut gereinigt wurde. Daraufhin wurde an einem Colonende die Ligatur entfernt und die gesamte Flüssigkeitsmenge aus dem Darmlumen in einem Meßzylinder aufgefangen. Aus der Differenz zwischen Anfangs- und Restvolumen wurde die resorbierte Flüssigkeitsmenge bestimmt und auf die Mucosaoberfläche des Colons bezogen.

3.3.5. Messung der Makrooberfläche

Der Umriß des vollständig ausgebreiteten Colons wurde auf Filterpapier aufgezeichnet und, nachdem das Papier getrocknet war, auf DIN-A 4-Papierbögen übertragen, die vorher gewogen wurden. Die Fläche des übertragenen Umrißes wurde ausgeschnitten und mit der Analysenwaage das Gewicht bestimmt. Aus den bekannten Größen: Fläche und Gewicht des DIN-A 4-Blattes und dem Gewicht der abgezeichneten Darmfläche konnte die Fläche des Colons berechnet werden.

3.3.6. Messung des Darmgewichts

3.3.6.1. Feuchtgewicht

Das Colon wurde im Anschluß an die Flächenmessung mit einer Schere von Fettgewebe und Resten der zuführenden Gefäße freipräpariert und in Glasfläschchen gebracht, deren Gewicht vorher mit der Analysenwaage bestimmt wurde. Die Differenz zwischen Gesamtgewicht und Flaschengewicht ergab das Feuchtgewicht des Colons.

3.3.6.2. Trockengewicht

Im Anschluß an die Messung des Feuchtgewichts wurde das offene Glasfläschchen 24 Stunden bis zur Gewichtskonstanz bei 120°C inkubiert. Von dem anschließend bestimmten Gesamtgewicht wurde das Flaschenleergewicht subtrahiert, und der Endwert ergab das Trockengewicht des Colons.

Die Differenz zwischen Feucht- und Trockengewicht bezogen auf 100, ergab den prozentualen Wassergehalt des Darmes.

Die Bestimmung des Feucht- und Trockengewichts der transsezierten und Dünndarm-resezierten Ratten erfolgte am

Colon von Tieren, die in einer Parallelarbeit zur Messung der Transportvorgänge im Caecum verwendet wurden. Die Tiere hatten das gleiche Alter und Gewicht und wurden dem gleichen methodischen Vorgehen unterworfen (30).

3.3.7. Schleimhautgewinnung

3.3.7.1. Material und Geräte

- Homogenisiergerät der Fa. Braun Melsungen mit einer maximalen Umdrehungszahl von 1500 pro Minute.
- Potter-Gefäße
- Isolationsmedium, bestehend aus:
 - 250 mmol/l Saccharose
 - 10 mmol/l Triäthanolamin-HCl
 - 5 mmol/l Äthylendiaminacetatmit NaOH-Plättchen auf einen pH-Wert von 7,45 eingestellt.

3.3.7.2. Vorgehen

Nachdem die Restflüssigkeit aus dem Darmlumen aufgefangen war, wurde das Colon der Länge nach aufgeschnitten und auf einem Stück Filterpapier ausgebreitet. Die Mucosa

wurde mit einem stumpfen, eisgekühlten Skalpell gleichmäßig, ohne großen Druck, abgeschabt und in 4 ml eisgekühltes Isolationsmedium eingetaucht, das vorher in ein Pottergefäß pipettiert wurde. Mit dem Homogenisator wurden die Mucosazellen bei 1500 U/min und einer Temperatur von 0-4°C mit 20 Schlägen aufgeschlossen. Das Homogenat wurde in Fläschchen abgefüllt, das Pottergefäß mit 4 ml Isolationsmedium gespült und die Gesamtmenge von 8 ml Homogenat sofort tiefgefroren. In dem Mucosahomogenat wurde in einem weiteren Schritt die Proteinkonzentration und die spezifische Aktivität der Natrium-Kalium-Magnesium-ATPase und der Magnesium-ATPase bestimmt.

3.3.8. Proteinbestimmung nach Lowry (58)

3.3.8.1. Prinzip

Um den Proteingehalt von Gewebeextrakten bestimmen zu können, wird das Protein mit Trichloressigsäure denaturiert und mit dem Folin-Ciocalteu Reagens (32) versetzt, wobei zwei Farbreaktionen ablaufen. Eine Biuret-Reaktion der Peptidbindungen mit Kupferionen, in alkalischer Lösung, die zur Bildung blaugefärbter Komplexe führt. Die Reduktion der Phosphormolybdänsäure und der Phosphor-Wolfram-

säure durch die im Protein gebundenen Aminosäuren Tyrosin und Tryptophan führt ebenfalls zu einer Blaufärbung, deren Extinktion photometrisch bestimmt wird.

3.3.8.2. Reagenzien und Geräte

- Trichloressigsäure 10%ig
- Standard-Rinderalbumin der Fa. Behring
- NaOH 1 N
- Lowry-Reagens: 25 ml 2%ige Natriumcarbonat-Lösung
0,5 ml 2%ige Natrium-Kalium-Tartrat-Lösung
0,5 ml 1%ige Kupfersulfat-Lösung
- Folin-Ciocalteu-Reagens: 1:2 mit aqua bidest verdünnt
- Eppendorf-Reaktionsgefäße
- Eppendorf-Pipetten
- Glasküvetten, geschliffen
- Zeiss-Photometer

3.3.8.3. Durchführung

Eichkurve (Abb. 3)

Das Standard-Rinderalbumin diente zur Herstellung einer Stammlösung, die 1 mg Rinderalbumin/ml aqua bidest enthielt und zur Herstellung einer Verdünnungsreihe je

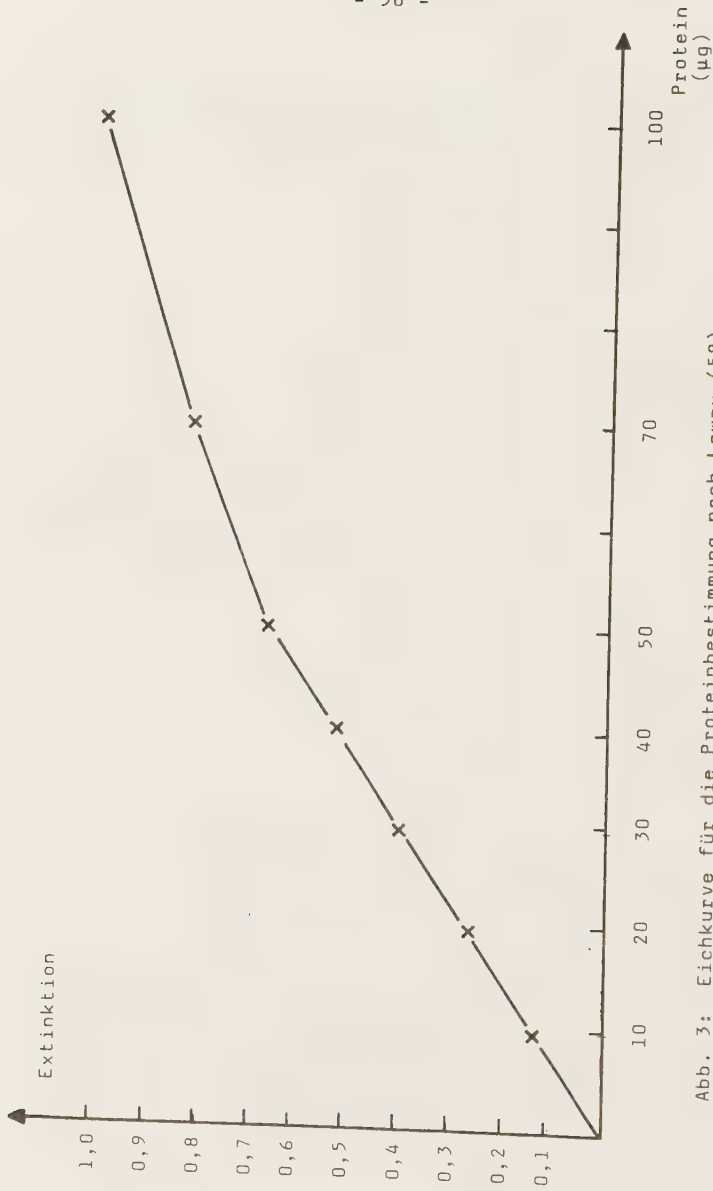


Abb. 3: Eichkurve für die Proteinbestimmung nach Lowry (58).
Protein = Proteinmenge (µg) einer Rinderalbumin-Lösung.
Extinktion = Extinktionsmessung bei 750 nm.

dreimal in Mengen von 10, 20, 30, 40, 50, 70 und 100 μ l in Eppendorf-Reaktionsgefäße pipettiert wurde.

Schleimhautproben

Von jedem Mucosahomogenat wurden je drei Proben zu 20 μ l in Eppendorf-Reaktionsgefäße pipettiert. Die Schleimhautproben waren stets so verdünnt, daß ihre Proteinkonzentration in den linearen Bereich der Eichkurve zu liegen kam. Jede Probe des Mucosahomogenats bzw. der Standard-Rinderalbumin-Lösung wurde mit 1000 μ l 10%iger Trichloressigsäure versetzt, gemischt und 30 Minuten ins Eisbad gestellt. Danach wurde 5 Minuten bei 2000 U/min zentrifugiert, und die Trichloressigsäurereste gründlich entfernt. Zu jeder Probe wurden 100 μ l 1 N NaOH hinzugefügt, 2 Minuten geschüttelt und 10 Minuten im Wasserbad bei 37°C inkubiert. Anschließend wurden zu jeder Probe 1000 μ l Lowry-Reagens pipettiert, die Proben wurden geschüttelt und 10 Minuten bei Zimmertemperatur stehengelassen. Zum Schluß wurden 100 μ l Folin-Reagens hinzugegeben, gemischt und 30 Minuten im Wasserbad bei 37°C inkubiert und danach im Eisbad abgekühlt. Anschließend wurde am Zeiss-Photometer bei 750 nm die Extinktion gemessen.

Leerwert

Als Leerwert diente ein Triplikat der Lösung, die, mit der Trichloressigsäure beginnend, alle Pipettierschritte enthielt bis auf die Proteinlösung.

3.3.8.4. Auswertung

Aus den Extinktionsmessungen je Probe wurde der Mittelwert errechnet und davon die gemittelte Extinktion des Leerwertes abgezogen. Die dabei ermittelten Extinktionswerte der Verdünnungsreihe wurden gegen die bekannten Proteinkonzentrationen aufgetragen (Abb. 3). Aus der Eichkurve, die für jede Meßreihe neu gezeichnet wurde, konnte anhand der Extinktionswerte des Schleimhautomogenats die zugehörige Proteinkonzentration bestimmt werden. Zum Schluß wurde mittels Dreisatz das Gesamtprotein, das in 8 ml Isolationsmedium enthalten war, bestimmt.

3.3.9. Bestimmung der spezifischen Aktivität der Natrium-Kalium-Magnesium-stimulierbaren ATPase

3.3.9.1. Prinzip

Das aus ATP abgespaltene Orthophosphat dient als Parameter der ATPase-Aktivität und wird photometrisch bestimmt.

Die quantitative Bestimmung des Orthophosphats beruht auf der Reaktion von Phosphorsäure und Molybdänsäure, in saurer Lösung, zu Phosphormolybdänsäure, die gelb gefärbt ist und nach Reduktion das tiefblaue Molybdänblau ergibt (Methode nach Fiske und Subbarow (31) modifiziert nach Bartlett (2)).

Die Zusammensetzung des Inkubationsmediums I (Tabelle 1) wird so gewählt, daß es durch den Kontakt mit dem Mucosa-homogenat zu einer maximalen Aktivität der Na-K-Mg-ATPase kommt. Inkubationsmedium II setzt sich aus den gleichen Substraten zusammen wie I, jedoch führt die Zugabe von Ouabain zu einer vollständigen Hemmung der Na-K-ATPase. Frühere Untersuchungen (81) und auch eigene Messungen ergaben, daß die Inkubation mit einem Medium, das nur Mg^{++} enthält - bei Abwesenheit von Na^{+} und K^{+} - Werte liefert, die sich von den im Inkubationsmedium II gemessenen Werten statistisch nicht unterscheiden. Folglich wird im Medium II nach Hemmung durch Ouabain die Aktivität der Mg-ATPase bestimmt. Aus der Differenz zwischen der Gesamtaktivität der Na-K-Mg-ATPase im Medium I und der Mg-ATPase im Medium II kann die Aktivität der Na-K-ATPase berechnet werden.

Tabelle 1: Pipettierschema zur Bestimmung der Aktivität der Na-K-Mg-ATPase (Inkubationsmedium I) und der Mg-ATPase (Inkubationsmedium II). Alle Werte sind in μl angegeben.

	Tris-Puffer 75 mmol/l	NaCl	KCl	MgSO ₄	Ouabain	Tris-ATP	Phosphat-Standard	Mucosahomogenat
Leerwert	440	20	20	20	--	--	--	--
Substrat- Leerwert	420	20	20	20	--	20	--	--
Phosphat- Leerwert	390	20	20	20	--	--	50	--
Inkubationsmedium I	320	20	20	20	--	20	--	100
Inkubationsmedium II	220	20	20	20	100	20	--	100

3.3.9.2. Reagenzien und Geräte

- Tris-Puffer 75 mmol/l mit HCl auf pH 7,6 eingestellt
- Tris-Puffer 0,5 mol/l
- KCl 0,5 mol/l
- MgSO_4 0,15 mol/l
- Ouabain (g-Strophanthin) 10 mmol/l

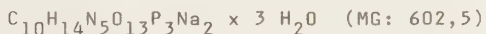
- Phosphat-Reagens

1. Ammoniumheptamolybdat 840 mg ad 100 ml 2 N H_2SO_4

2. Ascorbinsäure 20 g ad 100 ml aqua bidest

Erst kurz vor der Anwendung wurde die gebrauchsfertige Lösung aus 6 ml der ersten und 1 ml der zweiten Lösung hergestellt.

- ATP: Adenosin-5-triphosphat, kristallines Dinatriumsalz



(Fa. Boehringer).

Für den Testansatz wurde Tris-ATP angesetzt aus:

56,21 mg ATP

700 μl Tris-Puffer 75 mmol/l, pH 7,6

300 μl Tris-Puffer 0,5 mol/l

- Phosphat-Standard: $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ (MG: 177,99)

17,8 mg wurden in 10 ml aqua bidest gelöst, was einer Konzentration von 1 μmol anorganischem Phosphat in 100 μl Lösung entspricht.

- Isolationsmedium: Zusammensetzung siehe 3.3.7.1.

Verdünnung der Gewebeproben im Verhältnis 1:2

- Zentrifuge

3.3.9.3. Durchführung

Das Reaktionsvolumen von 500 µl wurde nach dem in Tabelle 1 angegebenen Schema im Eisbad pipettiert. In jeder Testreihe wurden die Leerwerte neu bestimmt und sowohl Leerwerte als auch Mucosahomogenatwerte dreifach pipettiert und gemessen. Die ATPase Reaktion wurde durch Zugabe von 100 µl Mucosahomogenat, das vorher mit Isolationsmedium im Verhältnis 1:2 verdünnt wurde, gestartet. Anschließend wurde 30 Minuten bei 37°C im Wasserbad inkubiert. Die Reaktion wurde durch Inkubation im Wasserbad über 1,5 Minuten bei 100°C gestoppt. Danach wurde 2 Minuten bei 14.000 U/min zentrifugiert. In Eppendorf-Gefäße, die im Eisbad standen, wurden 480 µl aqua bidest und 20 µl des Überstandes pipettiert, 500 µl Phosphat-Reagens hinzugefügt und gemischt. Danach wurden die Proben 7 Minuten bei 60°C inkubiert und sofort im Eisbad abgekühlt. Die Extinktionsmessung erfolgte am Zeiss-Photometer bei 830 nm.

3.3.9.4. Auswertung

Die Enzymaktivität wurde in μmol anorganischem Phosphat, das von den Gewebs-ATPasen pro Stunde freigesetzt wurde, ausgedrückt und nach folgender Formel aus den Extinktionswerten berechnet.

$$\frac{E_{\text{Probe}} - E_{\text{Substrat-Leerwert}}}{2 \times E_{\text{Phosphat-Leerwert}} - E_{\text{Leerwert}}} \times \text{Zeitfaktor} \times \\ \times \text{Volumenfaktor} \times \text{Verdünnungsfaktor} = \text{Aktivität der} \\ \text{ATPase in } \frac{\mu\text{mol Phosphat}}{\text{h}}$$

E: Extinktion

Zeitfaktor: 2 (Umrechnung auf 1 Stunde)

Volumenfaktor: 10 (von 100 μl auf 1 ml umgerechnet)

Verdünnungsfaktor: 16 (verdünnt in 8 ml Isolationsmedium
und nochmalige Verdünnung 1:2)

Miteinander multipliziert ergaben die einzelnen Faktoren den Wert 320 mit dem weiterhin die Extinktionswerte multipliziert wurden.

Nach Bestimmung des Proteingehaltes im Mucosahomogenat (vgl. 3.3.8.) wurde die spezifische Aktivität der

Schleimhaut-ATPasen, angegeben in μmol anorganischem Phosphat, das pro mg Schleimhautprotein aus ATP freigesetzt wurde, berechnet.

3.3.10. Elektrolytbestimmung

In der nach 2-stündiger Resorptionsmessung im Colon verbliebenen Restflüssigkeit wurde die Konzentration der Elektrolyte Natrium, Kalium und Chlorid gemessen.

3.3.10.1. Flammenphotometrische Bestimmung von Natrium und Kalium

3.3.10.1.1. Prinzip

Die Messung der Elektrolytkonzentration erfolgt am Eppendorf-Flammenphotometer mit Acetylen-Gasflamme. Die Probenlösung wird fein zerstäubt in die nichtleuchtende Flamme gebracht. Das nun auftretende Leuchten der Flamme wird von den angeregten Elektronen verursacht. Wenn die Leuchtdichte selektiv bei einer Wellenlänge gemessen wird, die den angeregten Elektronen von Natrium und Kalium entspricht, kann diese als Maß für die Elektrolytkonzentration herangezogen werden. Anhand einer Standardverdünnungsreihe wird eine Eichkurve erstellt, die zur Bestimmung der

Elektrolytkonzentration in der Probenlösung dient.

3.3.10.1.2. Reagenzien und Geräte

- Eppendorf-Lithium-Stammlösung: Lithium 500 mmol/l
- Eppendorf-Standard-Stammlösung: Lithium 2,0 mmol/l
 - Natrium 143,5 mmol/l
 - Kalium 3,84 mmol/l
 - Calcium 2,5 mmol/l
 - Phosphat 0,97 mmol/l
- Null-Lösung: Verdünnung der Lithium-Stammlösung mit
aqua bidest im Verhältnis 1:100 (5 ml ad
500 ml aqua bidest)
- Standard-Lösung: Verdünnung der Standard-Stammlösung mit
Null-Lösung im Verhältnis 1:201 (0,5 ml
Stammlösung + 100 ml Null-Lösung)
- Proben: Die Restflüssigkeit nach der Resorptionsmessung
im Colon wurde mit Null-Lösung im Verhältnis
1:201 verdünnt (20 µl der Probe + 4 ml Null-
Lösung).
- Eppendorf-Flammenphotometer

3.3.10.1.3. Meßvorgang

Zunächst wurde am Flammenphotometer mit der Null-Lösung der Nullpunkt der Meßskala festgelegt, und ein zweiter Meßpunkt für Kalium bei 3,84 mmol/l und für Natrium bei 143,5 mmol/l mit der Standard-Lösung bestimmt. Vor Beginn der Probenmessungen wurde eine Eichkurve für den festgelegten Meßbereich erstellt, um nachzuprüfen, ob die Kurve zwischen den festgelegten Punkten linear verläuft. Der lineare Verlauf der Kurven (Abb. 4) berechnete dazu, aufgrund der Skalenanzeige den zugehörigen Elektrolytwert in mmol/l zu bestimmen.

3.3.10.1.4. Berechnung

Aus dem Anfangsvolumen und der Konzentration von Natrium und Kalium, der ins Colon eingebrachten Tyrode-Lösung, wurden die Elektrolytmengen vor Beginn der Resorption berechnet. Davon wurden die Elektrolytmengen subtrahiert, die in der Restflüssigkeit aus Endvolumen und Endkonzentration berechnet wurden. Der Nettotransport von Natrium und Kalium während der 2-stündigen Resorption ergab sich aus folgender Formel:

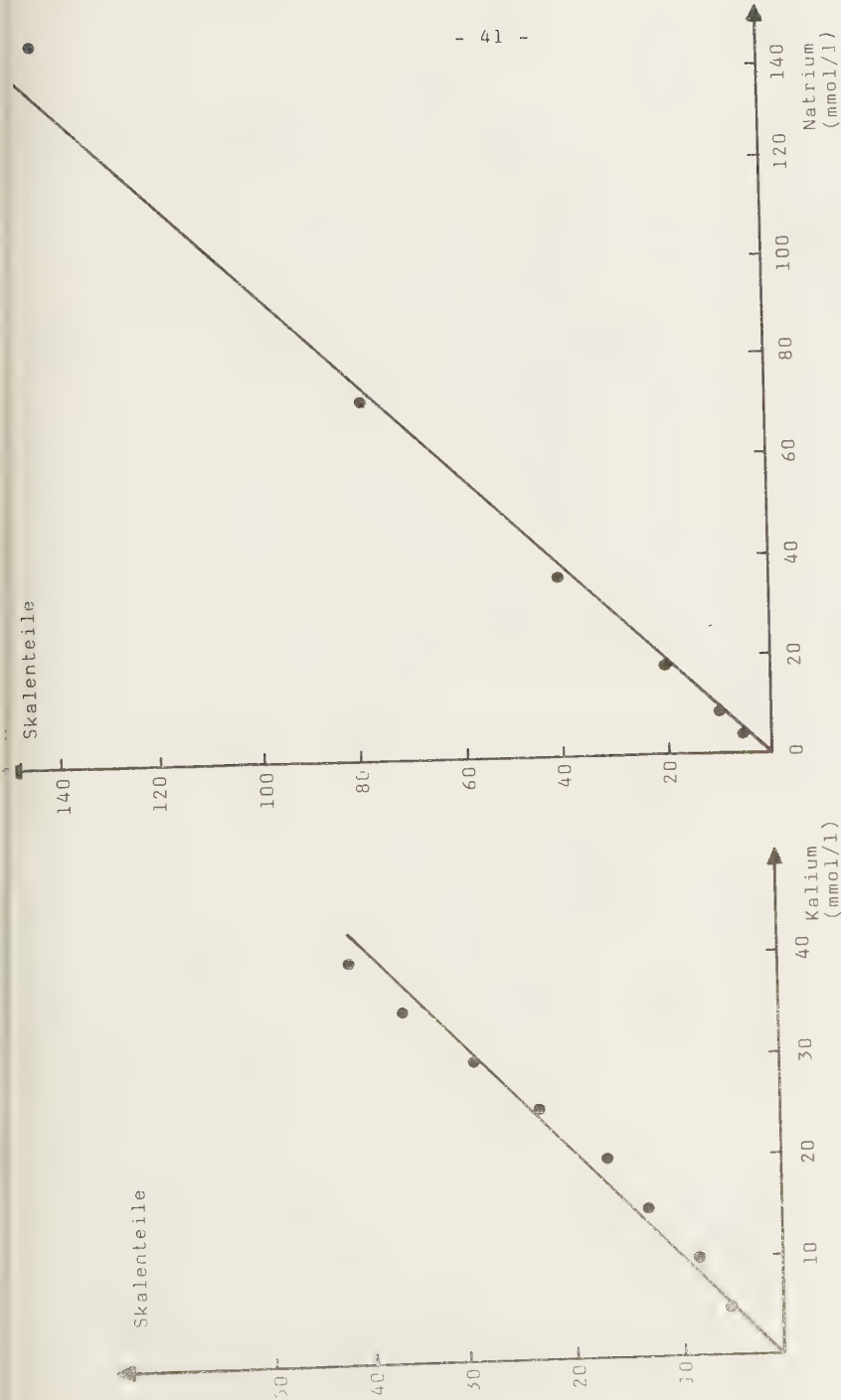


Abb. 4: Eichkurven für die flammenphotometrische Bestimmung von Kalium und Natrium.
Die Skalenteile entsprechen der Photometerskala. Die Werte entstammen einer repräsentativen Messung.

$$V_A \times C_A - V_E \times C_E = \mu\text{mol}_A - \mu\text{mol}_E = \frac{\Delta\mu\text{mol}}{2h}$$

V_A : Anfangsvolumen der Tyrode-Lösung im Colon vor Beginn der Resorption (in ml)

C_A : Anfangskonzentration von Natrium bzw. Kalium in der Tyrode-Lösung vor Beginn der Resorption (in mmol/l)

V_E : Endvolumen nach 2-stündiger Resorption (in ml)

C_E : Endkonzentration von Natrium bzw. Kalium in der Restflüssigkeit nach 2-stündiger Resorption (in mmol/l)

μmol_A : Anfangsmenge der Elektrolyte in der Tyrode-Lösung vor der Resorption (in μmol)

μmol_E : Endmenge der Elektrolyte nach Resorption (in μmol)

$\frac{\Delta\mu\text{mol}}{2h}$: Innerhalb von 2 Stunden netto resorbierte Elektrolytmenge.

Die netto resorbierten Elektrolytmengen wurden auf die Oberfläche des Colons bezogen, und als Nettoelektrolyttransport pro Flächeneinheit gemessen.

3.3.10.2. Messung von Chlorid mit dem Mikro-Chlor-O-Counter

3.3.10.2.1. Prinzip

An zwei Silberelektroden herrscht eine Gleichspannung.

Durch ein geringes Übermaß an Silberionen fließt ein Strom, der die Titration der Ag-Ionen und das Zählwerk bei 10 μ A ausschaltet. Das Zählwerk erhält von einem elektronischen Oszillator 750 Impulse pro Minute und registriert die Zeit, die der Strom braucht, um das vorhandene Chlorid zu Silberchlorid zu binden. Nach Beendigung der Titration ist die vom Zählwerk angezeigte Impulszahl ein direktes Maß für die Chloridkonzentration in der Probe.

3.3.10.2.2. Reagenzien und Geräte

- Basis-Lösung, enthält: Essigsäure 10%ig

Salpetersäure 0,1-N

100 ml Eisessig und 8 ml Salpetersäure mit aqua bidest auf 1000 ml aufgefüllt und 5 Minuten gekocht.

- Gelatine-Lösung: in 100 ml sind enthalten:

600 mg Gelatine

10 mg Thymol

10 mg Thymolblau

- Standard-Lösung: 2922 mg NaCl ad 500 ml aqua bidest

(Chloridkonzentration 100 mmol/l)

- Marius Mikro-Chlor-O-Counter (Fa. Kipp)

3.3.10.2.3. Meßvorgang

In ein Becherglas wurden 6 ml Basis-Lösung und 0,5 ml Gelatine-Lösung pipettiert. Zur Eichung des Gerätes wurden 10 µl Standard-Lösung in das Becherglas pipettiert und titriert. Nach Beendigung der Titration wurde die Impulszahl notiert. Aus drei Messungen wurde der Mittelwert ermittelt. Anschließend wurden von den Proben jeweils 10 µl in das Becherglas pipettiert und die Impulszahl gemessen. Von jeder Probe wurden ebenfalls drei Messungen durchgeführt und der Mittelwert bestimmt.

3.3.10.2.4. Berechnung

Die Chloridkonzentration in der Restflüssigkeit wurde mit Hilfe folgender Formel berechnet:

$$\frac{\text{Mittlere Impulszahl in der Probe}}{\text{Mittlere Impulszahl in der Standard-Lösung}} \times 100 \text{ mmol/l} \\ = \text{ mmol Chlorid/l}$$

3.3.11. Statistische Auswertung

Sämtliche Werte wurden als arithmetische Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung des Mittelwertes (SEM) angegeben.

Die Anzahl der Messungen wurde mit n gekennzeichnet. Zur Ermittlung der statistischen Signifikanz wurde der t-Test für ungepaarte Werte nach Student angewendet, wobei $p < 0,05$ als statistisch einfach (*) und $p < 0,01$ als statistisch hoch signifikant (**) galt.

4. Ergebnisse

4.1. Vorversuche

4.1.1. Festlegung der Resektionslänge

In den Vorversuchen wurde der Frage nachgegangen, wie ausgedehnt die Resektion von Dünndarm sein darf, um ein Überleben der Ratten zu ermöglichen, beziehungsweise wie umfangreich die Resektion sein muß, um eine möglichst ausgeprägte Adaptation des Colons zu erhalten. Als Beobachtungsparameter für den postoperativen Zustand der Ratten wurden in regelmäßigen Abständen Gewicht, Futter- und Trinkmenge und Stuhlkonsistenz kontrolliert. Die Resektionatlänge wurde zwischen 50 und 80 Prozent der gesamten Dünndarmlänge variiert, wobei sich zeigte, daß sich mit zunehmender Resektionslänge der postoperative Zustand verschlechterte. Dabei nahmen die Diarrhoen, an denen alle resezierten Tiere litten, ein größeres Ausmaß an, ihr Fell wurde struppig und sie nahmen rasch an Gewicht ab. Noch schlechter war der postoperative Zustand, wenn zusätzlich das Caecum reseziert wurde. Dann starben die meisten Tiere bereits nach wenigen Tagen. Deshalb sahen wir uns gezwungen, die Resektionslänge bei alleiniger Dünndarm-

resektion auf etwa 36 cm (60% des Gesamtdünndarms), und bei zusätzlicher Caecumresektion auf etwa 30 cm (ca. 50% des Gesamtdünndarms) zu reduzieren.

4.1.2. Makroskopische Beurteilung der Veränderungen am Restdarm

Vier Wochen nach Transsektion war die Anastomosenstelle und der Gesamtdarm unauffällig. Der Darminhalt war im Caecum breiig und im Verlauf des Colons geformt. Nach Dünndarmresektion war das Caecum makroskopisch deutlich vergrößert und die Caecumwand schien verdickt. Die gleiche Beobachtung konnten wir am Dünndarm machen, wobei die Veränderung in den 2 cm terminalen Ileums am ausgeprägtesten war. Der Caecuminhalt war dünnflüssiger als nach Transsektion, während der Stuhl im Colon zwar weicher, jedoch geformt war.

Nach kombinierter Dünndarm-Caecum-Resektion war der verbliebene Dünndarm (Jejunum) ebenfalls deutlich vergrößert und die Darmwand verdickt. Das Colon war dilatiert und zeigte eine deutliche Dickenzunahme der Wand. Der Stuhl im Colon war nicht geformt und breiig bis wäßrig.

4.2. Überlebensrate

Die Überlebensraten nach den drei verschiedenen Operationen werden in Tabelle 2 angeführt. Mit 82,4% war die Überlebensrate nach Transsektion am höchsten, wobei die Todesursache ein Ileus und in zwei Fällen durchgebissene Nähte der Bauchwand mit Darmprolaps waren. Die Jejunum-Ileum-resezierten Tiere überlebten zu 63%. Todesursache war in 50% eine Blutung, die teilweise im Anastomosenbereich, größtenteils jedoch im Magen in Form von makroskopisch sichtbaren Erosionen auftrat. Die restlichen Tiere starben an Ileus, Darmnahtinsuffizienz oder Platzbauch. Die Gruppe der Jejunum-Ileum-Caecum-resezierten Ratten überlebte nur zu 32,6%. Mit 45% war führende Todesursache ein Ileus bzw. eine Magenatonie mit riesigem, prall gefülltem Magen. Es folgten Magen-Darmblutungen in ca. 28%, Darmnahtinsuffizienz in 24% und Platzbauch in 3% der toten Ratten.

4.3. Postoperative Diarrhoe

Im Anschluß an die Operation entwickelten die transsezierten Ratten vereinzelt Diarrhoen, die jedoch nur wenige Tage anhielten. Von den Jejunum-Ileum-resezierten Tieren

Tabelle 2: Postoperative Letalität und Überlebensrate nach Transsektion, Jejunum-Ileum-Resektion und Jejunum-Ileum-Caecum-Resektion.

	Transsektion n	Jejunum-Ileum- Resektion n	Jejunum-Ileum- Caecum-Resektion n
Operierte Ratten	17	27	43
Überlebende Ratten	14	17	14
Tote Ratten	3	10	29
Überlebens- rate in %	82,4	63	32,6

n = Anzahl der Ratten

hatten 50% bis zu zwei Wochen postoperativ Diarrhoe, vier Wochen postoperativ kein Tier mehr. Davon hob sich der Befund der Jejunum-Ileum-Caecum-resezierten Tiere deutlich ab. In dieser Gruppe hatten fast alle Tiere über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg Diarrhoe.

4.4. Postoperative Trinkmenge

Tabelle 3 zeigt einen Anstieg der Trinkmenge postoperativ mit Höchstwerten zwischen erster und zweiter Woche in allen Gruppen. Danach nahm die Trinkmenge in allen Gruppen wieder ab. Davon unbeeinflusst blieb der Unterschied zwischen den Trinkmengen der drei Gruppen über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg bestehen. Die Jejunum-Ileum-resezierten Tiere tranken mehr als die transsezierten Tiere. Verglichen mit den Kontrolltieren, tranken die Jejunum-Ileum-Caecum-resezierten Tiere mehr als das Doppelte. Damit war der Unterschied zu den Kontrollen statistisch hoch signifikant ($p < 0,01$).

4.5. Postoperative Futtermenge

Im Gegensatz zur Trinkmenge war die Futtermenge innerhalb der drei Gruppen über die Beobachtungszeit von 4

Tabelle 3: Postoperative Trinkmengen (ml/Tag) der Ratten nach Transsektion, Jejunum-Ileum-Resektion und Jejunum-Ileum-Caecum-Resektion.

Tage post-operativ	Transsektion n = 13	Jejunum-Ileum-Resektion n = 15	Jejunum-Ileum-Caecum-Resektion n = 12
1 - 4	17,3 $\pm$ 2,3	22,1 $\pm$ 3,8	52,7 $\pm$ 5,6**
4 - 8	32,3 $\pm$ 2,2	43,8 $\pm$ 3,9*	67,8 $\pm$ 5,5**
8 - 12	27,8 $\pm$ 1,0	43,9 $\pm$ 5,9**	64,4 $\pm$ 7,5**
12 - 16	25,5 $\pm$ 2,1	37,9 $\pm$ 4,3**	57,8 $\pm$ 4,6**
16 - 20	26,2 $\pm$ 1,3	38,5 $\pm$ 4,0**	58,0 $\pm$ 4,8**
20 - 24	27,1 $\pm$ 1,6	32,9 $\pm$ 2,1*	59,4 $\pm$ 4,2**
24 - 28	24,5 $\pm$ 1,0	31,4 $\pm$ 2,7*	61,0 $\pm$ 4,9**

Mittelwerte $\pm$ SEM.

* p<0,05, ** p<0,01 verglichen mit Transsektion.

n = Anzahl der Tiere.

Tabelle 4: Postoperative Futtermengen (g/Tag) der Ratten nach Transsektion, Jejunum-Ileum-Resektion und Jejunum-Ileum-Caecum-Resektion.

Tage post-operativ	Transsektion n = 13	Jejunum-Ileum-Resektion n = 15	Jejunum-Ileum-Caecum-Resektion n = 12
1 - 4	17,3 $\pm$ 2,4	11,0 $\pm$ 1,6*	27,8 $\pm$ 4,6*
4 - 8	19,6 $\pm$ 1,0	19,9 $\pm$ 1,0	27,3 $\pm$ 1,7**
8 - 12	22,1 $\pm$ 0,8	22,9 $\pm$ 1,2	27,2 $\pm$ 2,2*
12 - 16	19,5 $\pm$ 1,6	21,0 $\pm$ 1,1	28,2 $\pm$ 2,8**
16 - 20	21,2 $\pm$ 0,8	22,4 $\pm$ 1,3	26,6 $\pm$ 1,9**
20 - 24	21,2 $\pm$ 1,3	21,3 $\pm$ 0,8	29,8 $\pm$ 3,4*
24 - 28	19,8 $\pm$ 0,8	21,4 $\pm$ 1,1	31,9 $\pm$ 3,2**

Mittelwerte $\pm$ SEM.

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ verglichen mit Transsektion.

n = Anzahl der Tiere.

Wochen weitgehend konstant (Tabelle 4). Nach Dünndarmresektion fraßen die Ratten nicht mehr als nach Transsektion. Nach Dünndarm-Caecum-Resektion war die Futteraufnahme statistisch signifikant ($p < 0,05$) bzw. hoch signifikant ($p < 0,01$) erhöht gegenüber den Kontrollen.

4.6. Postoperativer Gewichtsverlauf

Abb. 5 und Tabelle 5 zeigen das in viertägigen Abständen gemessene Körpergewicht der operierten Ratten. Als Ausgangswert diente das präoperativ bestimmte Gewicht, wovon das Gewicht des resezierten Darmstückes subtrahiert wurde. Nach Jejunum-Ileum-Resektion waren es ca. 5 Gramm und nach Jejunum-Ileum-Caecum-Resektion ca. 10 Gramm. Aus Tabelle 5 und Abb. 5 geht hervor, daß die Ratten nach Transsektion im Mittel ca. 20 g (entspricht 8,7% des Ausgangsgewichts), nach Jejunum-Ileum-Resektion ca. 30 g (entspricht 12,7%) und nach Jejunum-Ileum-Caecum-Resektion ca. 40 g (entspricht 17,8% des Ausgangsgewichts) ihres Körpergewichts verloren.

Vom 4. Tag postoperativ an nahmen die transsezierten Tiere wieder zu und überschritten nach 4 Wochen das Ausgangsgewicht um ca. 55 g. Nach Dünndarmresektion nahmen

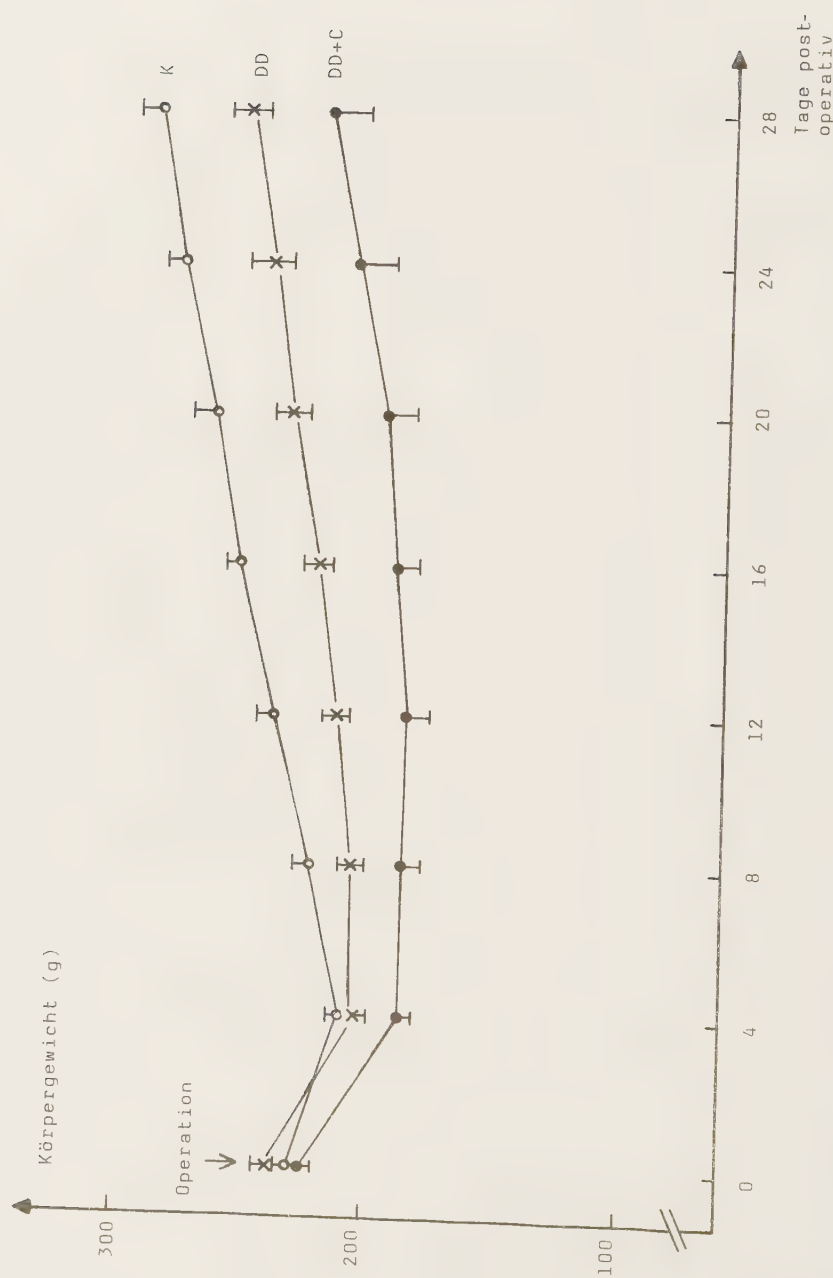


Abb. 5: Postoperatives Gewichtsverhalten der Ratten nach Transsektion (K), Jejunum-Ileum-Resektion (DD) und Jejunum-Ileum-Caecum-Resektion (DD+C). Mittelwerte $\pm$ SEM.

Tabelle 5: Postoperatives Gewichtsverhalten der Ratten
nach Transsektion, Jejunum-Ileum-Resektion
und Jejunum-Ileum-Caecum-Resektion.

Tage post- operativ	Transsektion n = 13	Jejunum-Ileum- Resektion n = 15	Jejunum-Ileum- Caecum--Resektion n = 12
0	230,5 $\pm$ 5,1	237,1 $\pm$ 4,3	225,2 $\pm$ 4,2
4	210,0 $\pm$ 4,7	207,5 $\pm$ 3,7	186,3 $\pm$ 4,6**
8	221,4 $\pm$ 5,7	206,3 $\pm$ 4,6*	185,3 $\pm$ 6,7**
12	237,3 $\pm$ 4,6	212,4 $\pm$ 5,2**	184,8 $\pm$ 8,5**
16	251,5 $\pm$ 5,9	219,8 $\pm$ 5,4**	189,0 $\pm$ 10,6**
20	261,6 $\pm$ 6,8	230,9 $\pm$ 6,5**	194,0 $\pm$ 12,7**
24	275,1 $\pm$ 7,0	238,9 $\pm$ 6,7**	206,6 $\pm$ 14,8**
28	285,4 $\pm$ 7,5	248,8 $\pm$ 7,2**	217,9 $\pm$ 16,4**

Mittelwerte $\pm$ SEM.

* p<0,05, ** p<0,01 verglichen mit Transsektion.

n = Anzahl der Tiere.

die Tiere erst nach dem 12. postoperativen Tag wieder zu, allerdings langsamer als die Kontrolltiere, und wogen im Mittel ca. 12 g mehr als unmittelbar postoperativ. Die Gruppe der Dünndarm-Caecum-resezierten Tiere nahm bis zum 12. Tag postoperativ ab und anschließend nur sehr langsam wieder zu, wobei das Ausgangsgewicht innerhalb des Beobachtungszeitraumes nicht erreicht wurde. Die Gewichtszunahme war nach Resektion für beide Gruppen statistisch hoch signifikant ($p < 0,01$) geringer als nach Transsektion.

4.7. Massenparameter

4.7.1. Darmfläche

Abb. 6 veranschaulicht, daß 4 Wochen nach Dünndarmresektion eine statistisch hoch signifikante ($p < 0,01$) Vergrößerung der Colonfläche mit $20,5 \text{ cm}^2$ gegenüber $16,4 \text{ cm}^2$ nach Transsektion zu verzeichnen war. Nach Dünndarm-Caecum-Resektion war die Flächenzunahme auf $23,2 \text{ cm}^2$ noch größer und damit statistisch ebenfalls hoch signifikant ($p < 0,01$) im Vergleich mit den Kontrollen.

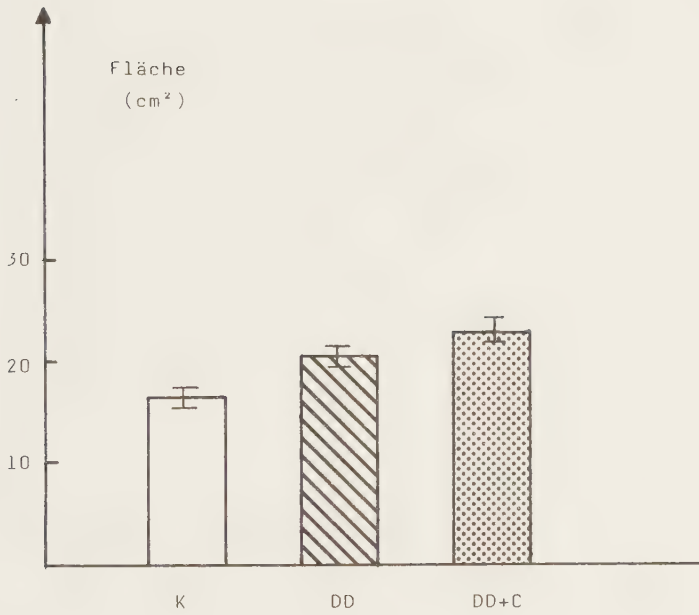


Abb. 6: Colonflächen (cm²) 4 Wochen nach K = Trans-
sektion (n = 14), DD = Dünndarmresektion
(n = 17) und DD+C = Dünndarm-Caecum-
Resektion (n = 14).
Mittelwerte $\pm$ SEM.

4.7.2. Darmgewicht

Tabelle 6 zeigt, daß nach Jejunum-Ileum-Resektion die Zunahme des Feuchtgewichts Signifikanz erreichte ($p < 0,05$), nicht jedoch die des Trockengewichts. Daraus ergibt sich eine Zunahme des Wassergehaltes von 77,3% nach Transsektion auf 78,7%. Nach Jejunum-Ileum-Caecum-Resektion war die Zunahme des Feucht- und Trockengewichts hoch signifikant ($p < 0,01$) verglichen mit den Kontrolltieren. Der Wassergehalt nahm um 3,3% von 77,3% auf 80,6% hoch signifikant zu.

Anmerkung: Die in Tabelle 6 mit a gekennzeichneten Daten der Jejunum-Ileum-Caecum-resezierten Tiere wurden erhalten, nachdem zur Einsparung von Versuchstieren bei den gleichen Tieren ein Teil der Schleimhaut zur Bestimmung der ATPasen abgeschabt wurde. Aus diesem Grund muß zu den Tabellenwerten ein Korrekturwert addiert werden. Schiff1 (81) hat bei der Untersuchung der Caecumschleimhaut von Normaltieren eine Proteinkonzentration von 123 mg/g Feuchtgewicht gefunden. Wenn wir diesen Wert mit der Einschränkung, daß es sich bei unserer Untersuchung um Colonschleimhaut von teilresezierten Tieren handelt, verwenden, so kann anhand der abgeschabten Proteinmenge der Colonschleimhaut (s. Tabelle 10,

Tabelle 6: Massenparameter des Colons 4 Wochen nach
Transsektion, Jejunum-Ileum-Resektion und
Jejunum-Ileum-Caecum-Resektion.

	Transsektion n = 12	Jejunum-Ileum- Resektion n = 17	Jejunum-Ileum- Caecum-Resektion n = 14
Feuchtgewicht (mg)	1127,5 $\pm$ 57,6	1257,4 $\pm$ 42,5*	1826,7 $\pm$ 205,7** a
Trockengewicht (mg)	254,8 $\pm$ 11,3	266,2 $\pm$ 7,7	348,7 $\pm$ 33,2** a
Wassergehalt (%)	77,3 $\pm$ 0,5	78,7 $\pm$ 0,3**	80,6 $\pm$ 0,4** a

Mittelwerte $\pm$ SEM.

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ verglichen mit Transsektion.

n = Anzahl der Tiere

a: Werte nach Abschabung eines Teils der Mucosa zur Be-
stimmung der ATPasen.

$\bar{x} = 11,8$ mg Protein) ein Korrekturwert berechnet werden. Zum Feuchtgewicht müßten ca. 95,9 mg und zum Trockengewicht ca. 18,3 mg hinzuaddiert werden - wenn man zugrundelegt, daß das Trockengewicht ca. 19,1% des Feuchtgewichts (vgl. Tabelle 6) ausmacht. Folglich wären die korrigierten Daten mit 1922,6 mg Feuchtgewicht und 367,0 mg Trockengewicht gegenüber dem Zustand nach Transsektion noch wesentlich stärker erhöht als in Tabelle 6 angegeben.

4.8. Funktionsparameter

4.8.1. Resorptionsraten

Zur Messung der Flüssigkeits- und Elektrolytresorption hatten wir das abgebundene Colon, der Größe des Organs angepaßt, mit 2,5-10,5 ml Tyrode-Lösung gefüllt. Um auszuschließen, daß mit zunehmendem Füllungsvolumen auch die Resorption ansteigt, haben wir in einem Diagramm (Abb. 7) das resorbierte Volumen gegen das Anfangsvolumen nach Transsektion und Dünndarm-Caecum-Resektion aufgetragen. Dabei zeigte sich keine Korrelation zwischen den beiden Größen.

In Tabelle 7 wurden die Ergebnisse des Nettotransports

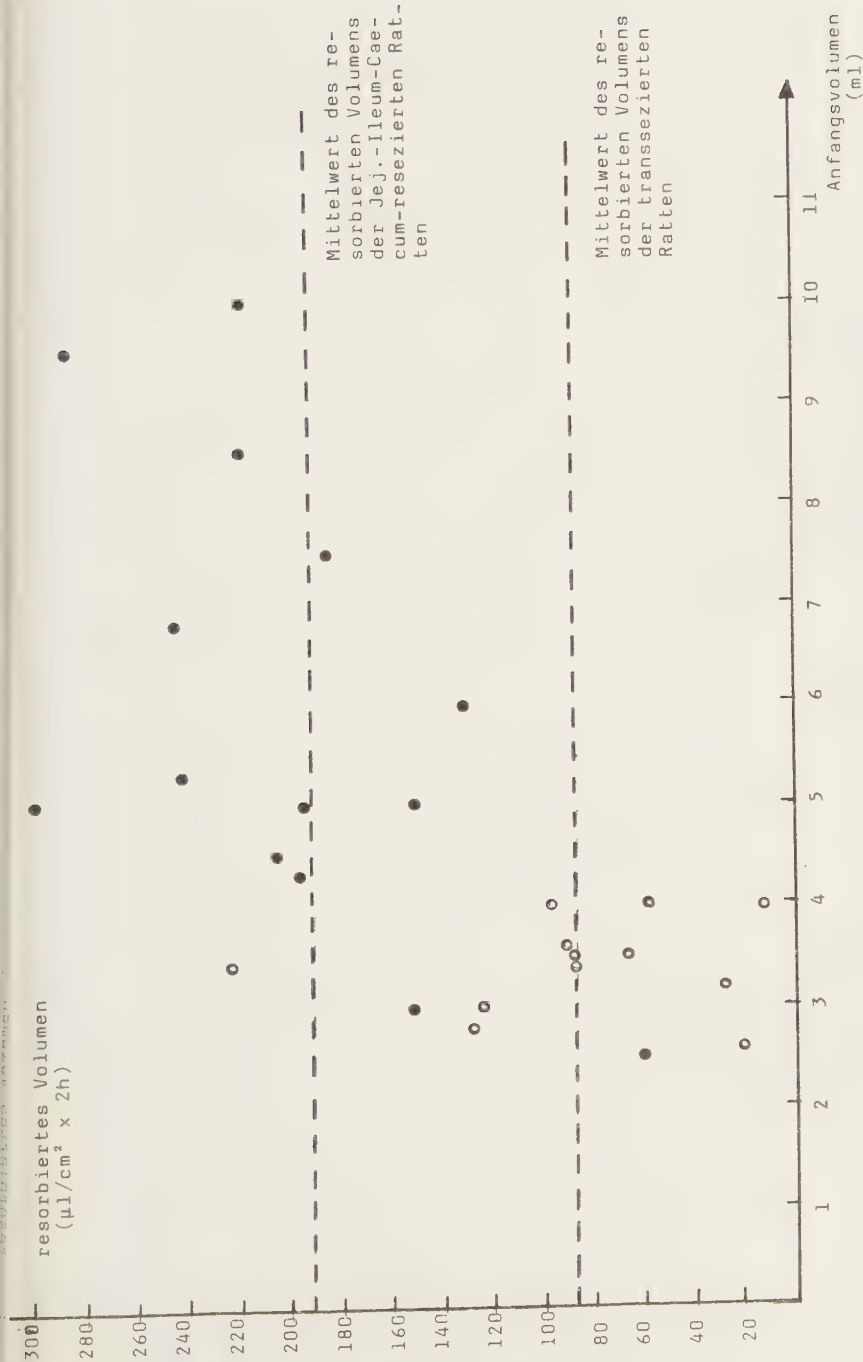


Abb. 7: Volumen-Nettoresorption des Colons nach Füllung mit unterschiedlichen Volumina Tyrode-Lösung. Die horizontalen, unterbrochenen Linien geben den Mittelwert der Resorption von transsezierten (o) und Dünndarm-Caecum-resezierten (●) Ratten an.

Tabelle 7: Nettotransport von Flüssigkeit, Natrium, Chlorid und Kalium im Colon, 4 Wochen nach Transsektion, Jejunum-Ileum-Resektion und Jejunum-Ileum-Caecum-Resektion.

	Transsektion n = 13	Jejunum-Ileum- Resektion n = 14	Jejunum-Ileum- Caecum-Resektion n = 14
<u>Flüssigkeits- transport</u> ml/2h $\mu\text{l}/\text{cm}^2 \times 2\text{h}$	$1,5 \pm 0,2$ $88,3 \pm 15,4$	$1,5 \pm 0,2$ $75,1 \pm 12,7$	$4,5 \pm 0,3^{**}$ $200,0 \pm 16,8^{**}$
<u>Elektrolyt- transport</u> $\mu\text{mol}/2\text{h}$: Na^+ Cl^- K^+	$272,5 \pm 31,1$ $306,1 \pm 24,3$ $-35,9 \pm 4,8$	$248,9 \pm 33,1$ $320,6 \pm 27,3$ $-45,6 \pm 4,4$	$695,2 \pm 52,5^{**}$ $749,1 \pm 66,3^{**}$ $-7,2 \pm 5,8^{**}$
$\mu\text{mol}/\text{cm}^2 \times 2\text{h}$: Na^+ Cl^- K^+	$16,7 \pm 2,0$ $18,9 \pm 1,7$ $-2,3 \pm 0,4$	$12,8 \pm 1,9$ $16,3 \pm 1,7$ $-2,3 \pm 0,3$	$30,9 \pm 2,6^{**}$ $33,0 \pm 3,3^{**}$ $-0,3 \pm 0,3^{**}$

Mittelwerte $\pm$ SEM.

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ verglichen mit Transsektion

n = Anzahl der Tiere.

+ = Resorption

- = Sekretion

von Flüssigkeit und Elektrolyten bezogen auf das Gesamtorgan ($\text{ml}/2\text{h}$ bzw. $\mu\text{mol}/2\text{h}$) und die Makrooberfläche des Colons ($\mu\text{l}/\text{cm}^2 \times 2\text{h}$ bzw. $\mu\text{mol}/\text{cm}^2 \times 2\text{h}$) zusammengefaßt. In Tabelle 8 wurden die prozentualen Veränderungen der Massenparameter und der Transportraten nach Dünndarmresektion und Dünndarm-Caecum-Resektion, bezogen auf die Werte der transsezierten Ratten, dargestellt.

In allen Gruppen wurde Flüssigkeit netto resorbiert. Nach Dünndarmresektion war die absolute Flüssigkeitsresorption ($\text{ml}/2\text{h}$), verglichen mit den Kontrolltieren, unverändert, bezogen auf die Makrooberfläche sogar leicht vermindert. Nach Dünndarm-Caecum-Resektion erreichte die absolute Flüssigkeitsresorption das Dreifache und bezogen auf die Makrooberfläche mehr als das Doppelte der Kontrolltiere und war jeweils hoch signifikant ($p < 0,01$) erhöht.

In allen Gruppen wurde Natrium und Chlorid netto resorbiert. Nach Dünndarmresektion war die Nettoresorption von Natrium und Chlorid absolut ($\mu\text{mol}/2\text{h}$) und pro Makrooberfläche ($\mu\text{mol}/\text{cm}^2 \times 2\text{h}$) niedriger als nach Transsektion, ohne statistische Signifikanz zu erreichen. Kalium wurde nach Transsektion und Dünndarmresektion ins Colonlumen netto sezerniert, wobei kein signifikanter Unterschied

Tabelle 8: Prozentuale Veränderungen der Massenparameter und der Transportraten im Colon, 4 Wochen nach Jejunum-Ileum-Resektion und Jejunum-Ileum-Caecum Resektion bezogen auf die Werte nach Transsektion

	Jejunum-Ileum-Resektion	Jejunum-Ileum-Caecum-Resektion
Makrooberfläche	25,0% ↑	41,5% ↑
Feuchtgewicht	11,5% ↑	62,0% ↑
Trockengewicht	4,5% ↑ (n.s.)	36,9% ↑
Nettoresorption von Flüssigkeit:		
pro Gesamtorgan	± 0	200,0% ↑
pro Makrooberfläche	14,9% ↓ (n.s.)	126,5% ↑
Nettoresorption von Natrium:		
pro Gesamtorgan	8,7% ↓ (n.s.)	155,1% ↑
pro Makrooberfläche	23,4% ↓ (n.s.)	85,0% ↑
Nettoresorption von Chlorid:		
pro Gesamtorgan	4,7% ↑ (n.s.)	144,7% ↑
pro Makrooberfläche	13,8% ↓ (n.s.)	74,6% ↑
Nettosekretion von Kalium:		
pro Gesamtorgan	27,0% ↑ (n.s.)	79,9% ↓
pro Makrooberfläche	± 0	87,0% ↓

Die Prozentwerte wurden aus den Mittelwerten errechnet

↑ = Zunahme, ↓ = Abnahme

(n.s.) = keine statistische Signifikanz ($p > 0,05$)

auftrat. Nach Dünndarm-Caecum-Resektion erreichte die Nettoresorption von Natrium und Chlorid mehr als das Doppelte der Kontrolltiere und lag damit hoch signifikant ($p < 0,01$) über dem Normwert. Kalium wurde nur von einem Teil der Dünndarm-Caecum-resezierten Ratten netto sezerniert, während der andere Teil netto resorbierte. Im Mittel war die absolute Nettosekretion von Kalium ($\mu\text{mol}/2\text{h}$) hoch signifikant vermindert, ($p < 0,01$) verglichen mit den Kontrolltieren. Bezogen auf die Makrooberfläche war die Nettosekretion von Kalium nahezu erloschen und damit hoch signifikant niedriger als der Normwert.

Auf den Transport von Flüssigkeit und Elektrolyten pro Darmgewicht muß indirekt aus den Mittelwerten geschlossen werden, da die Gewichte und Transportraten nicht von den gleichen Tieren gewonnen wurden. Die absoluten Transportraten ($\text{ml}/2\text{h}$ bzw. $\mu\text{mol}/2\text{h}$) waren nach Transsektion und Dünndarmresektion identisch. Bezogen auf eine um 25% vergrößerte Makrooberfläche nach Dünndarmresektion (vgl. Tabelle 8) lag der Nettotransport von Flüssigkeit und Elektrolyten nur wenig unter den Kontrollwerten. Folglich weicht der Transport, bezogen auf ein um ca. 11,5% vergrößertes Feuchtgewicht und ca. 4,5% vergrößertes Trockengewicht, nach Dünndarmresektion noch weniger von den Kontrollwerten ab und ist damit ebenfalls nicht signifikant

verschieden von den Kontrollwerten.

Nach Dünndarm-Caecum-Resektion kam es zu einer Zunahme der Makrooberfläche um ca. 41,5%. Bereits die absoluten Transportraten lagen für Flüssigkeit um ca. 200%, für Natrium um ca. 155% und für Chlorid um ca. 145% über den Normwerten, bzw. für Kalium um ca. 80% darunter.

Bezogen auf die vergrößerte Fläche nahm die Nettoresorption von Flüssigkeit um ca. 127%, Natrium 85%, Chlorid ca. 75% zu und die Nettosekretion von Kalium um 87% ab. Folglich liegt die Änderung der Transportrate, bezogen auf das um ca. 37% vergrößerte Trockengewicht, nach Dünndarm-Caecum-Resektion prozentual in etwa gleicher Größenordnung wie bei Bezug auf die Makrooberfläche.

Bezogen auf das um ca. 62% erhöhte Feuchtgewicht nach Dünndarm-Caecum-Resektion, fällt die prozentuale Transportänderung etwas geringer aus als bei Bezug auf Makrooberfläche bzw. Trockengewicht.

4.8.2. Transmurale elektrische Potentialdifferenz (PD)

Die Messungen der zwischen Interstitium und Lumen des Colons auftretenden elektrischen Potentialdifferenz

Tabelle 9: Transmurale elektrische Potentialdifferenz während 2-stündiger Resorptionsmessung im Colon, 4 Wochen nach Transsektion, Jejunum-Ileum-Resektion und Jejunum-Ileum-Caecum-Resektion.

Zeit (min)	Transsektion (mV) n = 13	Jejunum-Ileum- Resektion (mV) n = 15	Jejunum-Ileum- Caecum-Resektion (mV) n = 8
5	18,2 ± 1,3	17,6 ± 1,2	16,5 ± 1,8
10	16,9 ± 1,3	16,6 ± 1,1	16,1 ± 2,0
15	16,7 ± 1,4	14,7 ± 1,2	16,1 ± 2,1
20	17,5 ± 1,4	16,1 ± 1,0	16,3 ± 2,1
25	17,6 ± 1,4	16,1 ± 1,4	16,3 ± 2,1
30	18,3 ± 1,5	16,6 ± 1,1	16,6 ± 2,1
35	19,8 ± 1,4	17,5 ± 1,2	15,8 ± 2,2
40	19,0 ± 1,3	18,3 ± 1,6	16,2 ± 2,0
45	20,1 ± 1,4	17,7 ± 1,3	16,7 ± 2,2
50	20,5 ± 1,4	18,2 ± 1,3	16,7 ± 2,1
55	20,5 ± 1,5	18,2 ± 1,3	17,1 ± 2,7
60	20,6 ± 1,2	19,3 ± 1,2	17,4 ± 2,3
65	20,5 ± 1,4	18,3 ± 1,0	18,9 ± 2,7
70	20,2 ± 1,4	19,7 ± 1,1	18,9 ± 2,7
75	20,0 ± 1,5	18,5 ± 1,0	19,4 ± 5,4
80	20,0 ± 1,2	18,6 ± 1,1	20,2 ± 2,8
85	20,2 ± 1,4	19,1 ± 1,1	19,6 ± 2,9
90	20,5 ± 1,3	17,8 ± 1,0	20,2 ± 3,1
95	20,5 ± 0,9	18,9 ± 0,8	19,4 ± 2,5
100	20,5 ± 0,9	18,7 ± 1,1	19,9 ± 2,4
105	20,5 ± 0,8	19,0 ± 1,0	20,2 ± 2,2
110	20,4 ± 0,8	18,2 ± 0,9	19,3 ± 2,3
115	20,2 ± 0,9	18,3 ± 1,1	20,2 ± 2,5
120	20,7 ± 0,7	18,4 ± 1,0	19,8 ± 2,4

Mittelwerte ± SEM.

p>0,05 für alle Werte nach Resektion verglichen mit Transsektion.

n = Anzahl der Tiere.

+ = Interstitium positiv gegenüber Darmlumen.

(Interstitialium positiv) ergaben in allen drei Gruppen Werte, die sich statistisch nicht unterschieden (Tabelle 9). Fünf Minuten nachdem die Ratten an die Meßvorrichtung angeschlossen wurden, erfolgte die erste Ablesung der Potentialdifferenz. Innerhalb der ersten Stunde sank die PD zum Teil unter den Ausgangswert. Während der zweiten Stunde stieg die PD wieder an und lag am Ende der Meßzeit geringfügig über den Anfangswerten. In der Dünndarm-Caecum-resezierten Gruppe war die Streuung am ausgeprägtesten.

4.8.3. Aktivitätsbestimmung der ATPasen im Mucosahomogenat

Die in Tabelle 10 dargestellte Proteinmenge wies für die drei Versuchsgruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied auf.

Die spezifische Aktivität der Enzyme wurde als μmol anorganisches Phosphat, das pro Stunde und mg Schleimhaut aus ATP freigesetzt wird, ausgedrückt. Es wurde die spezifische Aktivität der gesamten Na-K-Mg-ATPase und der Mg-ATPase bestimmt, nachdem die Na-K-ATPase durch Ouabain spezifisch gehemmt wurde. Die Aktivität der drei Enzyme wurde durch beide Resektionsarten statistisch nicht

Tabelle 10: Spezifische Aktivität der Na-K-Mg-ATPase, Mg-ATPase und Na-K-ATPase und Proteingehalt im Gesamthomogenat der abgeschabten Colomucosa, 4 Wochen nach Transsektion, Jejunum-Ileum-Resektion und Jejunum-Ileum-Caecum-Resektion.

	Transsektion n = 13	Jejunum-Ileum- Resektion n = 15	Jejunum-Ileum- Caecum-Resektion n = 8
Protein (mg)	10,2 ± 0,8	10,2 ± 1,0	11,8 ± 1,7
Na-K-Mg-ATPase (μmol Pi/mg x h)	13,8 ± 1,3	14,4 ± 1,1	15,3 ± 1,6
Mg-ATPase (μmol Pi/mg x h)	9,2 ± 1,0	9,4 ± 0,7	9,7 ± 0,8
Na-K-ATPase (μmol Pi/mg x h)	4,7 ± 0,3	5,0 ± 0,4	5,6 ± 1,0
Anteil der Na-K- ATPase an der Ge- samt-ATPase (%)	35,3 ± 1,8	34,9 ± 1,2	35,2 ± 3,4

Mittelwerte ± SEM.

p>0,05 für alle Werte nach Resektion verglichen mit Transsektion.

n = Anzahl der Tiere.

signifikant verändert, obwohl eine Tendenz zum Anstieg der spezifischen Aktivität der Na-K-ATPase nach Resektion erkennbar war. Der Anteil der Na-K-ATPase an der spezifischen Aktivität der Na-K-Mg-ATPase wurde durch die Darmresektion statistisch ebenfalls nicht verändert.

5. Diskussion

5.1. Zur Methodik

In unseren Vorversuchen suchten wir nach einem geeigneten Modell, um am lebenden Tier die Antwort auf eine funktionelle Mehrbelastung des Colons zu untersuchen. Das Ziel war, durch eine maximal zulässige Verkleinerung der dem Colon vorgeschalteten Resorptionsfläche, einen ausreichenden Reiz auf die Colonschleimhaut auszuüben, um daran eine adaptative Änderung zu provozieren.

Die Angaben in der Literatur über Ausmaß der Resektion und eintretende Veränderungen sind teilweise widersprüchlich. Während einige Arbeitsgruppen bereits über eine erhöhte Zellproliferation im Colon der Ratte nach ca. 50-75%iger Dünndarmresektion berichten (65,67,68,91,100, 106), konnten andere nach 40-70%iger Dünndarmresektion keine morphologischen Veränderungen feststellen (60,70, 80,83). Die Mitteilungen über gleichzeitige funktionelle Veränderungen im Rattencolon nach Dünndarmresektion sind spärlich.

Erst in letzter Zeit wurde der verbliebene Dünn- und Dickdarm sowohl morphologisch als auch hinsichtlich der

Funktion untersucht (70,80,96,96a). Dabei wurden am Colon keine Veränderungen der Schleimhaut und der Resorption von Flüssigkeit und NaCl im Anschluß an 50%ige Dünndarmresektion (80) gefunden. Nach 70%iger Dünndarmresektion und kombinierter Dünndarm-Caecum-Resektion war am Colon eine Zunahme der Schleimhautdicke und des Transports von Flüssigkeit und NaCl beobachtet worden (80,96,96a). Da erkennbar war, daß mit zunehmender Resektatlänge auch die Veränderungen am Restdarm deutlicher wurden, versuchten wir bis zu 80% des Dünndarms zu resektieren, stellten aber fest, daß die Überlebensrate besonders nach kombinierter Resektion (DD+C) sehr gering war. Wir mußten uns deshalb in der Gruppe mit zusätzlicher Caecumresektion auf 50%ige Dünndarmresektion und auf 60% in der Gruppe mit alleiniger Dünndarmresektion beschränken.

Als Zeitpunkt für die Messungen wählten wir vier Wochen nach der Operation. Am hypertrophierenden Rattencaecum nach PÄG-Fütterung war bereits nach einer Woche eine signifikante Zunahme der Colonfläche und der Flüssigkeitsresorption beobachtet worden (56). Nach vier Wochen waren deutliche Hinweise auf Hyperplasie (55), Steigerung des Flüssigkeits- und Natriumtransports pro Zelle und der spezifischen Aktivität der Na-K-ATPase im Caecum meßbar

(55,56,57,82).

Die nach Dünndarmteilresektion auftretenden Veränderungen am verbliebenen Dünndarm sind im Gegensatz zum Colon gründlich untersucht worden. Hanson und Osborne (39) fanden zwei Monate nach 70%iger Jejunum-Ileum-Resektion an der Dünndarmmucosa Zeichen einer Hyperplasie. Weitere Untersuchungen ergaben, daß die Hyperplasie nach zwei Wochen bereits das gleiche Ausmaß wie nach vier Wochen erreicht hatte (41). Hanson et al. konnten nach 10-80%iger Dünndarmresektion zeigen, daß die Veränderungen den gesamten übriggebliebenen Dünndarm betrafen und das Ausmaß der Hyperplasie abhängig war von der Resektionslänge (40). Andere Autoren fanden vier Wochen nach 45-95%iger Dünndarmresektion außer der Hyperplasie auch Hinweise auf eine veränderte Enzymaktivität im Ileum (63). Nundy et al. fanden schon 14 Tage nach 30 cm Dünndarmresektion (entsprechend 1/3 der Gesamtdarmlänge) einen Proliferationsanstieg im gesamten Colon (67).

Aufgrund dieser Ergebnisse entschlossen wir uns, die Messungen vier Wochen postoperativ durchzuführen.

5.2. Zu den Ergebnissen

5.2.1. Beobachtungen am Gesamtier

In unserer Versuchsanordnung stellte sich die kombinierte Dünndarm-Caecum-Resektion als besonders schwierig heraus. Es überlebten nur 32,6% der Tiere, wobei auffiel, daß die Mehrzahl die erste Woche nicht überlebte. Abgesehen von den wenigen Tieren, bei denen aufgrund durchgeblauener Bauchnähte ein Platzbauch oder aber eine Insuffizienz der Darmnaht mit konsekutiver Peritonitis auftrat, beobachteten wir bei mehreren Tieren einen prall gefüllten, großen Magen im Sinne einer Magenatonie, wobei der Rektum und die Anastomose keine Besonderheiten aufwiesen.

Nygaard (68) berichtete nach 50-75%iger Dünndarmresektion und Masera und Mitarbeiter (59) nach Resektion des Caecum und 10% des Colons über eine deutlich verlangsamte Magenentleerung gegenüber Kontrollratten. Eine Erklärung dafür konnten sie nicht finden. Eine Lumeneinengung durch die Anastomose kam bei unseren Tieren als Ursache nicht in Betracht, da der Dünndarm oberhalb der Anastomose nicht erweitert war.

Als Todesursache von 50% der Ileum-resezierten und 28% der Dünndarm-Caecum-resezierten Tiere haben wir Blutungen im Gastrointestinaltrakt festgestellt, wobei neben Blutungen im Anastomosenbereich mehrheitlich erosive Schleimhautblutungen im Magen gefunden wurden. Hanson et al. (38) beschrieben nach 70%iger Dünndarmresektion eine Letalität von über 90%, allerdings an keimfreien Ratten, und diskutierten als Ursache einen Vitamin K Mangel. Als Erklärung für die hohe Letalität unserer Ratten nach Dünndarmresektion ist ein Vitamin K Mangel unwahrscheinlich, wenn man davon ausgeht, daß die normalen Wistar-Ratten, anders als die keimfreien Ratten, vor der Operation einen normalen Vitamin K-Spiegel aufwiesen. Bristol (10) berichtete über 70% Letalität in der ersten Woche nach Bypass, Resektion und Transsektion und fand eine verlängerte Prothrombinzeit, die von uns nicht gemessen wurde.

Nach Darmresektion sind außer am Menschen und Hund auch an der Ratte eine Hypergastrinämie und eine vermehrte Säuresekretion gemessen worden (9,15) und auch eine Hyperplasie der säureproduzierenden Magenschleimhaut (101). Da auch eine andere Arbeitsgruppe (80) nur ca. 50% Überlebensrate nach Ileum-Caecum-Resektion angab - ohne

jedoch auf die Todesursache einzugehen, könnte man die Erosionsblutungen im Magen- und Anastomosenbereich, eventuell sogar einen Teil der Nahtinsuffizienzen, mit einer Hyperchlorhydrie als Folge der Dünndarmresektion in Verbindung bringen. Gleichfalls könnte auch der vermehrte Stress, dem die Tiere perioperativ ausgesetzt waren, eine Rolle spielen.

Die Gruppe der dünndarmresezierten Tiere litt bis zu zwei Wochen postoperativ an Diarrhoe, während nach zusätzlicher Caecumresektion fast alle Tiere über den gesamten Beobachtungszeitraum Durchfall hatten. Diese Ergebnisse stimmen mit den Beobachtungen anderer Autoren weitgehend überein. Scarpello et al. beschrieben 3 Wochen nach Ileumresektion und vier bis acht Wochen nach Ileum-Caecum-Resektion Durchfälle (80). Bei Untersuchungen des Darminhaltes fanden sie nach 8 Wochen nur in der Ileum-Caecum-resezierten Gruppe einen erhöhten Wassergehalt des Darminhaltes. Nach alleiniger Caecumresektion fanden Ambuhl et al. (1) im Gegensatz zu Scarpello et al. einen signifikanten Anstieg des Wassergehalts in den Fäzes und eine beschleunigte Darmpassage. Damit wurde die Beobachtung von halbflüssigen Stühlen über 2-3 Wochen und eine schnellere Dünndarmpassage nach Resektion des

Caecums und 10% des Colons bestätigt (59).

Diese an Ratten beobachteten Veränderungen traten auch bei Menschen auf. Untersuchungen ergaben in der Mehrzahl einen direkten Zusammenhang zwischen dem prozentualen Anteil der Colon- bzw. Ileumresektion und der Stärke des Durchfalls, wobei der Verlust des ileocaecalen Übergangs und Teilen des rechten Colons gravierendere Folgen hatte, als der entsprechende Verlust an Ileum unter Beibehaltung des Ileocaecalsphincters (66). Untersuchungen des Stuhlgewichts von Menschen mit Darmresektionen zeigten, daß die Länge des resezierten Colons das Ausmaß der Diarrhoe stärker beeinflußt, als die Länge des resezierten Ileums (16).

Die Beobachtungen an gesunden Menschen, daß eine plötzliche Volumenbelastung des Caecums zu Diarrhoe führt, während die gleiche Flüssigkeitsmenge, über längere Zeit ins Caecum infundiert, keinen Durchfall hervorruft (18), paßt zu unseren Befunden. Als Erklärung kommen eine beschleunigte Darmpassage, verbunden mit der Abnahme der Resorptionsfläche und damit eine Überfüllung des Colons in Frage.

Versuche am Colon von Ratten (5,33,79), Hund (61) und Mensch (62) zeigten außerdem, daß die Wasserresorption im

Colon durch Gallensäuren beeinträchtigt wird. Die verminderte Gallensalzresorption nach Resektion des Ileums könnte zu einer Erhöhung der Menge von Gallensäuren im Colon und damit zum Auftreten der Durchfälle beigetragen haben. Scarpello et al. beobachteten einen Anstieg der Gallensäurenkonzentration im Colon 2 Wochen nach Ileumresektion (80). Perry fand nach Ileumresektion eine Zunahme der Gallensalzresorption im vergrößerten Caecum, aber keine Veränderung der Resorption von Gallensalzen, NaCl und Flüssigkeit im normal großen Colon (70). Die erhöhte Resorption von Gallensäuren im Caecum, die durch das Wachstum des Organs bedingt ist, könnte dazu beigetragen haben, daß sich der Durchfall nach Dünndarmresektion besserte.

In den ersten Tagen nach der Operation war die Trinkmenge aller Ratten erhöht, jedoch tranken die dünndarmresezierten (ca. 36 ml/Tag) und die Dünndarm-Caecum-resezierten Tiere (ca. 60 ml/Tag) signifikant mehr als die transsezierten (ca. 26 ml/Tag). Die Futteraufnahme war mit ca. 20 g/Tag nach Transsektion und Dünndarmresektion pro Tier gleich, nach Dünndarm-Caecum-Resektion mit ca. 28 g/Tag signifikant erhöht. Untersuchungen des Darminhaltes ergaben 3 Monate nach rechter Hemicolektomie

(Caecum plus 10% Colonresektion) einen Anstieg des Trockengewichts der Fäzes um 37% (59), bei unveränderter Futteraufnahme gegenüber Transsezierten. Dies ist durch einen verminderten bakteriellen Abbau von Nährstoffen insbesondere von Kohlenhydraten und Protein im rechten Hemicolon erklärbar. Ambuhl (1) fand sogar schon nach alleiniger Caecumresektion einen signifikanten Anstieg auch der Futteraufnahme gegenüber transsezierten Tieren. Nach subtotaler Colonresektion (Caecum plus 75% des Colons) beschrieb Masera (59) auch eine Zunahme der Futteraufnahme um 40% und des Trockengewichts der Fäzes um 60%. Damit vergleichbar ist die um 30% gesteigerte Futteraufnahme unserer Dünndarm-Caecum-resezierten Ratten. Offenbar ist die Hyperphagie eine Folge mangelnder Energiekonservierung im Dünndarm und teilweise auch im Colon, wo nach dem bakteriellen Abbau z.B. von Kohlenhydraten noch eine Resorption von kurzkettigen Fettsäuren möglich ist (103).

Der Verlauf der Gewichtsentwicklung unserer Tiere ließ vier Wochen nach der Operation erkennen, daß die transsezierten und Jejunum-Ileum-resezierten Tiere ihr Ausgangsgewicht überschritten hatten. Dagegen erholten sich die Dünndarm-Caecum-resezierten Tiere deutlich langsamer und erreichten nach einem Monat nicht ihr Ausgangsgewicht. Die gleiche Beobachtung machten Scarpello et al. (80) vier

Wochen nach Resektion. Zusammengefaßt sprechen die vermehrte Wasser- und Futteraufnahme und Diarrhoe bei deutlich verzögerter Gewichtszunahme im Anschluß an die Dünndarm-Caecum-Resektion für eine Malabsorption nicht nur von Elektrolyten und Wasser, sondern auch von Nahrungsstoffen.

5.2.2. Änderung der Massenparameter des Colons nach Dünndarm- und Dünndarm-Caecum-Resektion

Die Makrooberfläche des Colons nahm nach Jejunum-Ileum-Resektion im Vergleich zur Transsektion um 25% zu, während das Feuchtgewicht nur um 11,5% zunahm (vgl. Tabelle 8). Der Anstieg des Trockengewichts um 4,5% war nicht signifikant.

Diese relative Veränderung der Massenparameter läßt darauf schließen, daß es nach Jejunum-Ileum-Resektion zu einer Vergrößerung der resorbierenden Makrooberfläche vorwiegend durch Entfaltung der Mucosa und Dilatation der Colonwand kam, bei fehlendem oder nur geringem Gewebswachstum und einer Zunahme des Wassergehalts der Schleimhaut.

Nach Dünndarm- und Caecumresektion war die Zunahme von Fläche (41,5%), Feuchtgewicht (62,0%) und Trockengewicht (36,9%) gegenüber Transsektion viel ausgeprägter als nach Dünndarmresektion. Die Ergebnisse weisen darauf hin, daß es ebenfalls zu einer Vergrößerung der Makrooberfläche kam, aber zusätzlich auch ein deutlicher Massenzuwachs entstand. Ob es sich dabei um eine Hypertrophie oder eine Hyperplasie handelt, konnten wir mit unserer Methodik nicht unterscheiden. Morphometrische Untersuchungen an Ratten, die von uns transseziert, Jejunum-Ileum- und Jejunum-Ileum-Caecum-reseziert wurden, zeigten vier Wochen postoperativ am Colon der Dünndarm-Caecum-resezierten Tiere jedoch eine Zunahme der Zellzahl pro Krypte um 25%. Nach Jejunum-Ileum-Resektion war die Zellzahl pro Krypte unverändert (35). Dies läßt darauf schließen, daß es nach Jejunum-Ileum-Caecum-Resektion zu einer Erhöhung der Zellzahl und damit zu einer Hyperplasie kam.

Die Mehrzahl der Untersuchungen am Dünndarm, nach partieller Dünndarmresektion, bestätigen eine Hyperplasie sowohl am Menschen (74) als auch an der Ratte (7,8,23,47, 63,68,70,83,91,92,100).

Im Gegensatz dazu sind die Ergebnisse am Colon nicht einheitlich. Nach Dünndarmresektion ist am Colon zum Teil

eine Hyperplasie festgestellt worden (65,67,68,91,100, 106).. Andere Autoren konnten, ähnlich wie wir, am Colon keine Hyperplasie feststellen (60,70,80,83). Nur in einem Fall könnte die geringe Resektionslänge von 40% die fehlende hyperplastische Antwort erklären (60). Dagegen wurden schon bei Resektionslängen von 50% Hyperplasien beobachtet (65,91,100,106), während wir nach 60%iger Resektion und Scarpello et al. (80) nach 50%iger Dünndarmresektion kein statistisch signifikantes Wachstum fanden.

Die von Scarpello et al. (80) beschriebene Hyperplasie des Colons nach Dünndarm-Caecum-Resektion konnten wir bestätigen. Eine andere Arbeitsgruppe fand vier Wochen nach Dünndarm-Caecum-Resektion ebenfalls einen Anstieg der Mucosamasse um 42% bei nicht signifikanter Zunahme der darunterliegenden Gewebsschichten (96).

Aus der Differenz zwischen Feucht- und Trockengewicht berechneten wir den Wassergehalt des Colons und fanden einen Anstieg nach Dünndarm-Caecum-Resektion auf 80,6% gegenüber Transsezierten (77,3%) und Dünndarmresezierten (78,7%).

Den erhöhten Wassergehalt könnte man zumindest nach Dünndarm-Caecum-Resektion mit der zunehmenden Transport-

leistung des Colons für Flüssigkeit und Elektrolyte in Verbindung bringen. Der vermehrte Wassertransport könnte zu einer Erweiterung der Interzellulärräume mit einer Zunahme des Wassergehaltes des Gewebes geführt haben. Diese Veränderung war nach Dünndarmresektion nicht so deutlich, da das Feuchtgewicht zwar erhöht war, die hyperplastische Antwort zusammen mit einer Erhöhung der Transportrate jedoch ausblieb, was als unvollständige Antwort auf einen zu niedrigen Proliferationsreiz aufgefaßt werden kann. Eine direkte Beziehung zwischen Wassertransport und dem Wassergehalt der Colonmucosa von Ratten ist für in vitro Bedingungen beschrieben worden (69). Auch am adaptierenden Rattencaecum nach Fütterung mit PÄG kam es parallel zur Hyperplasie und einer erhöhten Transportrate von Flüssigkeit und Elektrolyten zu einem vermehrten Wassergehalt der Mucosa (55,56). Eine Vergrößerung der Interzellularspalten mit zunehmender Flüssigkeitsdurchströmung wurde an der Mucosa des Rattencolons nachgewiesen (44) und kann zum erhöhten Wassergehalt des Colons nach adaptativ vermehrter Flüssigkeitsaufnahme des hyperplastischen Colons beigetragen haben.

5.2.3. Einfluß der Dünndarm- und Dünndarm-Caecum-Resektion auf den Elektrolyt- und Wassertransport des Colons

Nach Dünndarmresektion war die absolute Flüssigkeitsresorption (ml/2h) unverändert. Bezogen auf die Makrooberfläche der resorbierenden Colonschleimhaut war die Aufnahme von Wasser, Natrium und Chlorid sogar leicht, aber nicht signifikant vermindert, während die Kaliumsekretion unverändert blieb im Vergleich mit transsezierten Tieren. Somit hatte die Jejunum-Ileum-Resektion eine signifikante Vergrößerung der Makrooberfläche zur Folge, während sich die Transportraten pro Flächeneinheit nur geringfügig änderten. Die Ergebnisse bestätigen die Mitteilungen anderer Arbeitsgruppen, die nach Dünndarmresektion keine Änderung der Resorption von Wasser und Natrium am Colon feststellten (70,80).

Parallel mit der Zunahme von Fläche, Feucht- und Trockengewicht beobachteten wir jedoch nach Jejunum-Ileum-Caecum-Resektion eine Steigerung der Resorption. Die absoluten Resorptionsraten (ml/2h bzw. $\mu\text{mol}/2\text{h}$) für Wasser, Natrium und Chlorid stiegen um 200%, 155,1% und 144,7%. Lediglich die Kaliumsekretion sank um 79,9%. Bezogen auf die Resorptionsfläche (ml/2h x cm^2 bzw.

$\mu\text{mol}/2\text{h} \times \text{cm}^2$) ergab sich eine Steigerung um 126,5% für Wasser, 85% für Natrium und 74,6% für Chlorid gegenüber den transsezierten Ratten. Die Kaliumsekretion pro Fläche war um 87,0% erniedrigt.

Da zwischen Füllungsvolumen des Colons und Höhe der Resorption keine Korrelation besteht (vgl. Abb. 7) kann eine Zunahme der Resorption nach Dünndarm-Caecum-Resektion als Folge der größeren Füllungsvolumina ausgeschlossen werden. Eine Arbeitsgruppe (34) konnte zeigen, daß die Volumenresorption im Rattencolon mit zunehmendem hydrostatischem Druck dann anstieg, wenn der Nettofluß auf die Darmlänge bezogen wurde. Nach Abb. 7 erweist sich für unsere Tiere die Hypothese als gültig, daß Veränderungen der funktionell wirksamen Fläche proportional zu Veränderungen der gemessenen Fläche sind (34).

Die Potentialdifferenz zwischen Lumen und Extrazellulär-
raum wird am Colon der Ratte unter physiologischen Bedingungen weitgehend durch den aktiven, mit der Na-K-ATPase funktionell verbundenen Natriumtransport beeinflusst (17,25,27,28,76,102). Nach beiden Resektionsarten blieb die Potentialdifferenz unverändert.

Die Bestimmung der Enzymaktivität im Homogenat der

Colonschleimhaut erbrachte ebenfalls keine Änderung nach Resektion. Sowohl die spezifische Aktivität der Na-K-ATPase als auch der Mg-ATPase blieb unverändert. Der prozentuale Anteil der Na-K-ATPase an der Gesamtkaktivität der ATPase lag bei durchschnittlich 35% und entsprach den Werten, die andere Autoren am Rattencolon gemessen haben (36,90). Die nach Resektion unveränderte spezifische Aktivität der Na-K-ATPase und Potentialdifferenz weisen darauf hin, daß die aktive Natriumnettoresorption nach Resektion unverändert war. Nach Dünndarm-Caecum-Resektion kam es jedoch zu einer Erhöhung der elektroneutralen Nettoresorption von Natrium und Chlorid ungefähr im Verhältnis 1:1, verbunden mit einer passiven Wasserresorptionszunahme. Für die gleichzeitige Abnahme der Kaliumnettosekretion kann die unveränderte elektrische Potentialdifferenz als Erklärung nicht herangezogen werden, so daß es sich um ein zusätzliches, von der Steigerung der elektroneutralen Natriumchloridresorption vermutlich unabhängiges Adaptationsphänomen handelt.

Die bisherigen Untersuchungen über den Transport von Wasser und Elektrolyten am Colon der Ratte haben nach den Modellen von Binder (4) und Powell (75) zu der Erkenntnis geführt, daß die Natriumnettoresorption in einen elektrogenen und einen elektroneutralen, gekoppelten Transport untergliedert werden kann (s. Abb. 8, Transportwege 1 und 2). Die elektroneutrale Resorption von Natrium

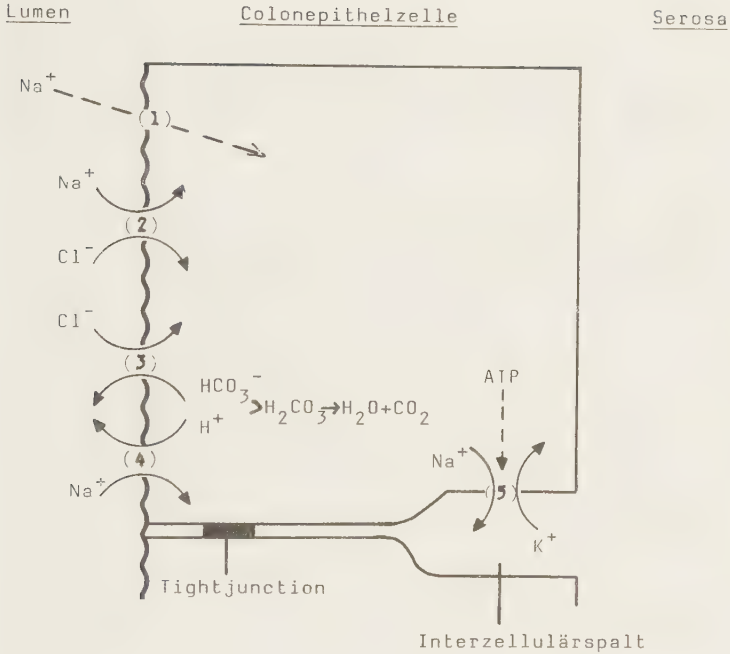


Abb. 8: Modell des Ionen- und Stofftransports durch die Colonschleimhaut der Ratte mod. nach Binder (4) und Powell (75).

- 1 elektrogener, substratunabhängiger Natriumtransport
- 2 elektroneutraler, gekoppelter Natriumchloridtransport, substratabhängig
- 3 elektroneutraler, aktiver, substratabhängiger Cl⁻/HCO₃ Austausch
- 4 ein H⁺/Na⁺ Austausch ist möglich
- 5 aktiver, ATP-abhängiger Transport von Natrium und Kalium

Es besteht stöchiometrisch keine feste Korrelation zwischen Na⁺ und K⁺ Austausch.

ist an die Resorption von Chlorid gebunden. Außerdem besteht noch ein aktiver $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ Austausch (Weg 3), während darüber hinaus ein H^+/Na^+ Austausch (Weg 4) möglich ist (4).

Übertragen auf unsere Ergebnisse, kann im Anschluß an die Resektion von einer Zunahme des gekoppelten, elektro-neutralen Nettotransports von NaCl (Transportweg 2) ausgegangen werden. Da bei grobem Vergleich zwischen den Nettoflüssen von Na^+ und Cl^+ der Chloridfluß nur geringfügig größer war, dürfte der $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ Austausch (Weg 3) nur wenig zur Resorption von Chlorid beigetragen haben. Fromm und Hegel (34) fanden bei Resorptionsmessungen in vivo an normalen Wistar Ratten am Colon ascendens und descendens ebenfalls keinen Hinweis auf eine größere HCO_3^- -Sekretion.

Auf das Vorhandensein eines gekoppelten elektroneutralen NaCl-Transportes am Colon der Ratte hatten Untersuchungen in vitro hingewiesen (6). Unter in vivo Bedingungen geht Binder davon aus, daß der elektroneutrale, substrat-abhängige NaCl-Transport quantitativ am wichtigsten ist (4). Der substratunabhängige, elektrogene Natriumtransport (Weg 1) wurde in vivo als relativ niedrig eingeschätzt (4). Unsere Beobachtungen der erhöhten elektro-

neutralen Natriumchlorid-Resorption in vivo wurde anschließend in vitro an Dünndarm-Caecum-resezierten Ratten detaillierter untersucht (54). Dabei wurde am Colon ascendens eine Steigerung der unidirektionalen Flüsse von Natrium und Chlorid von der Lumen- zur Serosa-seite beobachtet. Die elektrische Potentialdifferenz und der Kurzschlußstrom waren unverändert. Dies weist, wenn man davon ausgeht, daß der Kurzschlußstrom dem elektrogenen Natriumtransport entspricht, darauf hin, daß es zu einer isolierten Steigerung des elektroneutralen NaCl-Transportes kam, womit unsere in vivo-Messungen bestätigt wurden. Edmonds (29) hat Ratten in wachem Zustand über längere Zeitabstände zunehmende Mengen von Elektrolytlösungen direkt in das Colon infundiert. Er fand, daß eine Belastung des Colons mit Wasser und Kochsalz zu einer Erhöhung der Resorption von NaCl und Wasser führt, ohne Anstieg der elektrischen Potentialdifferenz, und schloß daraus, daß die neutrale NaCl-Resorption der wichtigste Transportmechanismus des Colons bei Belastung mit Flüssigkeit und NaCl ist (29). Ein Anstieg der Leitfähigkeit der Mucosa, mit einem trotz unveränderter Potentialdifferenz erhöhten elektrogenen Natriumtransport, von Edmonds erwähnt, kommt nach den in vitro-Befunden nach Dünndarm-Caecum-Resektion nicht in Betracht.

Während der unidirektionale Fluß vom Lumen zur Serosa gesteigert war, blieben nämlich der Serosa-Lumen-Fluß und die elektrische Leitfähigkeit unverändert (54). Eine Zunahme der Natrium-Permeabilität wäre mit einer Zunahme auch des Serosa-Lumen-Flusses verbunden.

Offenbar kommt es also sowohl bei vermehrter Infusion von Elektrolytlösung in das normale Colon als auch nach Dünndarm-Caecum-Resektion am hyperplastisch adaptierenden Colon zu einer elektroneutralen Zunahme des Transportes von Salz und Wasser. Urban et al. (96) haben in zeitgleichen Versuchen ebenfalls Hinweise auf eine gesteigerte Natriumchloridresorption gefunden, dazu aber keine Befunde über die Na-K-ATPase oder die elektrische Potentialdifferenz vorgelegt.

5.3. Zusammenhang zwischen funktioneller Mehrbelastung und Adaptation der Colonschleimhaut im Anschluß an Dünndarm- und Dünndarm-Caecum-Resektion

Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, daß es nach Dünndarm-Caecum-Resektion zu einer morphologischen und funktionellen Adaptation des Colons kam. Das Ausbleiben adaptativer

Veränderungen nach alleiniger Dünndarmresektion deutet auf die Bedeutung des Caecums für die Konservierung von Wasser und Elektrolyten hin. Solange nur Teile des Dünndarms reseziert werden, sind der verbliebene Dünndarm, Caecum und Colon trotz erhöhter Konzentration von Gallensalzen im Colon (80) offenbar imstande, den Verlust an resorbierender Fläche allein durch Massenzunahme auszugleichen, ohne daß es am Caecum (30) oder Colon zu einer Veränderung der Resorption pro Masse kommt.

Schon eine Resektion nur des Caecums hat eine deutliche Erhöhung des Wasser- und Natriumgehaltes und des Fäzesgewichts zur Folge (1,29). Wenn dazu noch ein Teil des Dünndarms fehlt, ist es verständlich, daß das Colon von großen Mengen unverdauter Substanzen, Elektrolyten und Wasser überflutet wird. Unsere Befunde zur adaptativen Anpassung des Colons an diese Mehrbelastung unterscheiden sich von denen, die am Caecum durch Fütterung des Polymeres Polyäthylenglykol (PÄG) induziert werden. Unter diesen Bedingungen zeigt das Caecum zwar ebenfalls eine Massenzunahme mit Erhöhung der Natrium- und Wasserresorption pro Masse, parallel dazu aber auch eine Erhöhung der elektrischen Potentialdifferenz und der spezifischen Aktivität der Na-K-ATPase (49). Die Resorption von

Chlorid steigt nicht im gleichen Maß wie die Natriumresorption an. Somit kommt es in diesem Fall im Caecum zu einer Steigerung des aktiven, elektrogenen Transports von Natrium. Die Tatsache, daß PÄG dabei am Colon weder eine Zunahme der Masse noch eine Steigerung der Volumenresorption hervorruft (49), spricht dafür, daß Colon und Caecum auf den gleichen Reiz (PÄG) unterschiedlich antworten. Dies ist ein weiterer Hinweis auf die Heterogenität des Dickdarms, die lange Zeit zu wenig berücksichtigt wurde und erst neuerdings größere Beachtung findet (27,29,34).

Die Adaptation des Colons nach Resektion durch Hyperplasie und Funktionssteigerung kann als Bestreben des Organismus aufgefaßt werden, der Veränderung, die durch den Verlust von Resorptionsfläche herbeigeführt wurde, entgegenzuwirken und sie soweit wie möglich auszugleichen. Welche Faktoren den Adaptationsprozeß induzieren, ist bisher nicht im Detail bekannt. Eine komplexe, wahrscheinlich auch sehr wichtige Rolle spielt die vermehrte Füllung des Colons mit Nahrungsbestandteilen, Elektrolyten und den verschiedenen gastrointestinalen Sekreten, die normalerweise in vorgeschalteten Darmabschnitten resorbiert werden. Am Colon der Ratte wurde gezeigt, daß es

bei flüssiger Ernährung über vier Wochen zu einer Atrophie der Schleimhaut kommt (45), dagegen eine ballaststoffreiche Diät zu einer Massenzunahme führt (22). Außerdem konnte gezeigt werden, daß Gastrin und Nahrungsreize unabhängig voneinander das Wachstum des Rattencolons stimulieren (78). Ferner sprechen Befunde am Mäusecolon dafür, daß bereits eine physikalische Dehnung des Darmlumens (87) neben bestimmten Nährstoffen wie Zucker, Aminosäuren und Salzen (86) in der Lage ist, eine Hyperproliferation hervorzurufen. Nundy et al. (67) wiesen darauf hin, daß es nach Dünndarmresektion zu einer erhöhten Konzentration von Bestandteilen des Pankreassekrets im Colon kommt, wodurch die Hyperplasie analog zur Wirkung am Dünndarm beeinflußt sein könnte. Schließlich wurde am Colonepithel von Ratten mit einer operativ angelegten Gallengangsfistel, die den Kontakt von Galle und Colonschleimhaut verhinderte, eine deutlich verminderte Zellproliferation beschrieben (19). Dies läßt darauf schließen, daß auch die Galle eine trophische Wirkung auf die Schleimhaut des Colons ausübt, und zur Hyperproliferation beitragen könnte.

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde an männlichen Ratten vom Typ Wistar der Einfluß, den die Resektion vorgeschalteten Darms auf das Colon ausübt, untersucht. Dazu wurden drei verschiedene Operationen durchgeführt:

- Transsektion: 2 cm proximal des ileocaecalen Übergangs wurde das Ileum durchtrennt und anschließend durch eine Anastomose verbunden.
- Jejunum-Ileum-Resektion: ca. 60% des Dünndarms wurden reseziert, beginnend 15 cm distal des Treitzschen Bandes, endend 2 cm proximal des Ileocaecalsphincters.
- Jejunum-Ileum-Caecum-Resektion: ca. 50% des Dünndarms und das Caecum wurden reseziert, wobei 25 cm Jejunum, gemessen ab Treitzschem Band, belassen wurden.

Die Resektionen führten zu folgenden Ergebnissen, wobei die Daten nach Transsektion als Kontrollwerte dienten:

1. Die postoperative Beobachtung der Tiere über einen Zeitraum von 4 Wochen ergab nach Jejunum-Ileum-Resektion einen langsameren Gewichtszuwachs als nach Transsektion, doch wurde das Ausgangsgewicht überschritten. Der Stuhl war geformt bei unveränderter Futteraufnahme und erhöhter Trinkmenge. Nach Jejunum-Ileum-Caecum-Resektion litten

die Tiere über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg an wäßrigen, ungeformten Stühlen. Trotz erhöhter Futter- und Trinkmengen erreichten sie ihr Ausgangsgewicht nicht.

Die klinischen Beobachtungen weisen darauf hin, daß die Tiere nach kombinierter Dünndarm-Caecum-Resektion an einer Malabsorption von Nahrungsstoffen, Wasser und Elektrolyten litten. Der bessere klinische Zustand der Ratten nach alleiniger Dünndarm-Resektion bestätigt die Bedeutung des Caecums und des ileocaecalen Sphincters für die Eindickung der Fäzes und die damit verbundene Konservierung von Wasser und Elektrolyten.

2. Die Resektion von 60% der vorgeschalteten Dünndarm-länge führte nach vier Wochen zu einer statistisch hoch signifikanten Zunahme der Makrooberfläche des Colons. Gleichzeitig war das Feuchtgewicht signifikant höher als nach Transsektion, während das Trockengewicht unverändert blieb. Die in vivo-Resorption von Wasser, Natrium und Chlorid und die Sekretion von Kalium war, bezogen auf das Gesamtorgan und die Makrooberfläche des Colons unverändert. Die transmurale elektrische Potentialdifferenz und die spezifischen Aktivitäten der Na-K-ATPase und Mg-ATPase zeigten keine

Veränderung.

Zusammengefaßt sprechen die Befunde dafür, daß es nach 60%iger Dünndarm-Resektion zu einer Dehnung des Colons kam, eine Hyperplasie allenfalls gering war und keine Zunahme der Nettotransportraten von Natrium, Kalium, Chlorid und Wasser nachweisbar war.

5. Vier Wochen nach kombinierter Resektion von 50% Dünndarm und dem Caecum kam es am Colon zu einer statistisch hoch signifikanten Zunahme der Makrooberfläche, des Feucht- und Trockengewichts. Die Nettoresorption von Natrium, Chlorid und Wasser war, bezogen auf das Gesamtorgan und die Makrooberfläche des Colons hoch signifikant erhöht im Vergleich zu den Kontrolltieren. Die Nettotransportraten von Natrium und Chlorid waren annähernd gleich. Die Nettosekretion von Kalium nahm ab. Die transmurale elektrische Potentialdifferenz und die spezifischen Aktivitäten der Na-K-ATPase und Mg-ATPase waren unverändert.

Die Ergebnisse lassen darauf schließen, daß es nach Dünndarm-Caecum-Resektion am Colon zu einer Massenzunahme im Sinne einer Hyperplasie kam, die morphometrisch gesichert werden konnte (35). Der Massenzuwachs des Colons wurde von einer noch größeren Zunahme des

in vivo-Nettotransports begleitet. Der parallele Anstieg der Nettoresorption von Natrium und Chlorid weist auf eine Zunahme des elektroneutralen Nettotransports von Natriumchlorid hin. Die unveränderte elektrische Potentialdifferenz und spezifische Aktivität der Na-K-ATPase schließen einen Anstieg des aktiven, der Na-K-ATPase funktionell verbundenen Natriumtransports aus.

Zusammengefaßt weisen die Ergebnisse darauf hin, daß das Colon auf funktionelle Mehrbelastung im Anschluß an Dünndarm-Caecum-Resektion mit einer adaptativen Transportänderung pro Zelle reagiert.

Literaturverzeichnis

1. Ambuhl, S., Williams, V.J., Senior, W.:

Effects of caecectomy in the young adult female rat on digestibility of food offered ad libitum and in restricted amounts.

Aust. J. Biol. Sci. 32, 228-238 (1979)

2. Bartlett, G.S.:

Phosphorus assay in column chromatography.

J. biol. Chem. 234, 466-468 (1959)

3. Binder, H.J.:

Mechanisms underlying the absorption of water and ions.

Int. Rev. Physiol. 12, 285-304 (1977)

4. Binder, H.J.:

Na and Cl transport across colonic mucosa in the rat.

Membrane transport processes, Hoffmann J.F. (ed.), Vol. 1: New York, Raven Press, 309-330 (1978)

5. Binder, H.J., Rawlins, C.L.:

Effect of conjugated dihydroxy bile salts on electrolyte transport in the rat colon.

J. clin. Invest. 52, 1460-1466 (1973)

6. Binder, H.J., Rawlins, C.L.:

Electrolyte transport across isolated large intestinal mucosa.

Amer. J. Physiol. 225, 1232-1239 (1973)

- 7 Bochkov, N.P.:
Morphological changes in the jejunum and the ileum
of rats after wide resection of the small intestine.
Bull. exp. Biol. Med. 47, 339-343 (1959)
- 8 Booth, C.C., Evans, K.T., Menzies, T., Street, D.F.:
Intestinal hypertrophy following partial resection of
the small bowel in the rat.
Brit. J. Surg. 46, 403-410 (1959)
- 9 Bowen, J.C., Paddack, G.L., Bush, J.C., Wilson, R.J.,
Johnson, L.R.:
Diverse gastric responses to small intestine resection
and bypass in rats.
Surgery 83, 402 (1978)
- 10 Bristol, J.B.:
Diskussionsbeitrag in: Mechanisms of intestinal adap-
tation.
Falk Symposium 1981. J.W.L. Robinson, R.H. Dowling,
E.O. Riecken (eds.). London, MTP Press 1982, S. 528
- 11 Chang, W.W.L., Leblond, C.P.:
Renewal of the epithelium in the descending colon of
the mouse. I. Presence of three cell populations: va-
cuolated-columnar, mucous and argentaffin.
Am. J. Anat. 131, 73-100 (1971)
- 12 Charney, A.N., Donowitz, M.:
Functional significance of intestinal Na-K-ATPase: in
vivo ouabain inhibition.
Am. J. Physiol. 234, E629-E636 (1978)

- 13 Charney, A.N., Wallach, J., Ceccarelli, S., Donowitz, M., Costenbader, C.L.:
Effects of spironolactone and amiloride on corticosteroid-induced changes in colonic function.
Am. J. Physiol. 241, G300-G305, (1981)
- 14 Cooperstein, J.L., Brockman, S.K.:
The electrical potential difference generated by the large intestine. Its relation to electrolyte and water transfer.
J. clin. Invest. 38, 435-442 (1959)
- 15 Coridis, D.T., Roberts, M., Smith, G.:
The effect of small bowel resection on gastric acid secretion in the rat.
Surgery 65, 292 (1969)
- 16 Cummings, J.H., James, W.P., Wiggins, H.S.:
Role of the colon in ileal-resection diarrhoea.
Lancet 1, 344-347 (1973)
- 17 Curran, P.F., Schwartz, G.F.;
Na, Cl and water transport by the rat colon.
J. gen. Physiol. 43, 555-572 (1960)
- 18 Debongnie, J.C., Phillips, S.F.:
Capacity of the human colon to absorb fluid.
Gastroenterology 74, 698-703 (1978)

- 19 Deschner, E.E., Raicht, R.F.:
Influence of bile and kinetic behavior of colonic epithelial cells of the rat.
Digestion 19, 322-327 (1979)
- 20 Dolman, D., Edmonds, C.J.:
The effects of aldosterone and the renin angiotensin system on sodium, potassium and chloride transport by proximal and distal rat colon in vivo.
J. Physiol. 250, 597-611 (1975)
- 21 Dowling, R.H.:
The influence of luminal nutrition on intestinal adaptation after small bowel resection and bypass.
Intestinal Adaptation. Edited by R.H. Dowling, E.O. Riecken. Stuttgart, Schattauer Verlag, 1974, 35-46.
- 22 Dowling, R.H., Riecken, E.O., Laws, J.W., Booth, C.C.:
The intestinal response to high bulk feeding in the rat.
Clin. Sci. 32, 1-9 (1967)
- 23 Dowling, R.H., Booth, C.C.:
Structural and functional changes following small intestinal resection in the rat.
Clin. Sci. 32, 139-149 (1967)
- 24 Eastwood, G.L.:
Gastrointestinal epithelial renewal.
Gastroenterology 72, 962-975 (1977)

- 25 Edmonds, C.J.:
Transport of sodium and secretion of potassium and bicarbonate by the colon of normal and sodium depleted rats.
J. Physiol. 193, 589-602 (1967)a
- 26 Edmonds, C.J.:
Transport of K^+ by the colon of normal and Na^+ -depleted rats.
J. Physiol. 193, 603-617 (1967)c
- 27 Edmonds, C.J., Marriott, J.C.:
Factors influencing the electrical potential across the mucosa of rat colon.
J. Physiol. 194, 457-478 (1968)
- 28 Edmonds, C.J., Marriott, J.C.:
Electrical potential and short circuit current of an in vitro preparation of rat colon mucosa.
J. Physiol. 194, 479-494 (1968)
- 29 Edmonds, C.J., Thompson, B.D.:
Absorption by the colon during prolonged infusions in conscious, unrestrained rats.
J. Physiol. 302, 399-409 (1980)
- 30 Fabritius, H.:
Adaptation des Rattencaecums nach partieller Dünndarmresektion.
Inaug. Diss. Med. Fak. Universität München (1983)

- 31 Fiske, C.H., Subbarow, Y.:
The colorimetric determination of phosphorus.
J. biol. Chem. 66, 375-400 (1925)
- 32 Folin, O., Ciocalteu, V.:
On tyrosine and tryptophane determination in proteins.
J. biol. Chem. 73, 627-650 (1927)
- 33 Forth, W., Rummel, W., Glasner, H.:
Zur resorptionshemmenden Wirkung von Gallensäuren.
Naunyn Schmiedebergs Arch. Exp. Pathol. 254, 364-380 (1966)
- 34 Fromm, M., Hegel, U.:
Segmental heterogeneity of epithelial transport in rat large intestine.
Pflügers Arch. 378, 71-83 (1978)
- 35 Gutschmidt, S., Kautz, U., Loeschke, K.:
Morphological response of the colon to ileal and combined ileocaecal resection in the rat.
Gastroenterol. clin. Biol. 6, 97-98 (1982)
- 36 Hafkenschied, J.C.M.:
Occurrence and properties of a Na-K-activated ATP-ase in the mucosa of the rat intestine.
Pflügers Arch. 338, 289-294 (1973)
- 37 Hafkenschied, J.C.M.:
Influence of bile acids on the $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -activated and Mg^{+2} -activated ATPase of rat colon.
Pflügers Arch. 369, 203-206 (1977)

- 38 Hanson, W.R., Fry, R.J.M., Balish, E.:
Intestinal adaptation in germ-free rats following resection.
In Mechanisms of intestinal adaptation. Falk Symposium 1981. J.W.L. Robinson, R.H. Dowling, E.O. Riecken (eds). London MTP Press, 1982, 353-359
- 39 Hanson, W.R., Osborne, J.W.:
Epithelial cell kinetics in the small intestine of the rat 60 days after resection of 70 per cent of the ileum and jejunum.
Gastroenterology 60, 1087-1097 (1971)
- 40 Hanson, W.R., Osborne, J.W., Sharp, J.G.:
Compensation by the residual intestine after intestinal resection in the rat. I. Influence of amount of tissue removed.
Gastroenterology 72, 692-700 (1977)
- 41 Hanson, W.R., Osborne, J.W., Sharp, J.G.:
Compensation by the residual intestine after intestinal resection in the rat. II. Influence of post-operative time interval.
Gastroenterology 72, 701-705 (1977)
- 42 Harms, V., Wright, E.M.:
Some characteristics of Na K-ATPase from rat. Intestinal basal lateral membranes.
J. Membrane Biol. 53, 119-128 (1980)
- 43 Hawker, P.C., Mashiter, K.E., Turnberg, L.A.:
Mechanisms of transport of Na, Cl and K in the human colon.
Gastroenterology 74, 1241-1247 (1978)

- 44 Herzer, R., Merker, H.J., Dennhardt, R., Haberich, F.J.:
Resorptions- und Sekretionsstudien am Darm. IV. Die Bedeutung der Interzellularspalten für den Nettoflüssigkeitstransport am Dickdarm mit gleichzeitigem histochemischen Nachweis von ATPase (Rattenversuche).
Z. ges. exp. Med. 152, 8-19 (1970)
- 45 Janne, P., Carpentier, Y., Willems, G.:
Colonic mucosal atrophy induced by a liquid elemental diet in rats.
Am. J. Dig. Dis. 22, 808-812 (1977)
- 46 Levine, G.M., Deren, J.J., Steiger, E., Zinno, R.:
Role of oral intake in maintenance of gut mass and disaccharide activity.
Gastroenterology 67, 975-982 (1974)
- 47 Levine, G.M., Deren, J.J., Yezdimir, E.:
Small bowel resection. Oral intake is the stimulus for hyperplasia.
Am. J. Dig. Dis. 21, 542-546 (1976)
- 48 Lipkin, M.:
Proliferation and differentiation of gastrointestinal cells.
Physiol. Rev. 53, 891-915 (1973)
- 49 Loeschke, K.:
Adaptative Änderungen von Resorptionsvorgängen, speziell des Natriumtransports, an einem hypertrophierenden Darmabschnitt.
Habilitationsschrift, Med. Fak. Univ. München (1974)

- 50 Loeschke, K.:
Kurzdarmsyndrom.
In Handbuch der inneren Medizin. Bd. III/3B
W.F. Caspary (Hrsg.) Springer-Verlag Berlin 1983,
503-517.
- 51 Loeschke, K., Fabritius, J., Hatz, H.:
Electrolyte transport in the rat colon following pro-
ximal intestinal resection.
In Mechanisms of intestinal adaptation. Falk Sympo-
sium 1981. J.W.L. Robinson, R.H. Dowling, E.O. Riecken
(eds.) London MTP Press 1982, 521-526
- 52 Loeschke, K., Gordon, H.A.:
Water movement across the cecal wall of the germ-
free rat.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 133, 1217-1222 (1970)
- 53 Loeschke, K., Kautz, U., Löhrs, U.:
Effects of antibiotics on cecal electrolyte transport
and morphology in rats. Contribution to the patho-
genesis of antibiotic associated diarrhoea.
Klin. Wochenschrift 58, 383-385 (1980)
- 54 Loeschke, K., Nell, G., Kautz, U.:
Steigerung der nichtelektrogenen Natriumchlorid-
resorption im Colon nach Dünndarm/Caecum Resektion.
Z. Gastroenterologie 19, 618-619 (1981)
- 55 Loeschke, K., Resch, W.:
Nucleic acid and protein content of rat cecum mucosa
in dietary adaptation. Growth by cellular hyperplasia.
Pflügers Arch. 372, 91-94 (1977)

- 56 Loeschke, K., Uhlich, E., Halbach, R.:
Cecal enlargement combined with sodium transport stimulation in rats fed polyethylene glycol.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 142, 96-102 (1973)
- 57 Loeschke, K., Uhlich, E., Kinne, R.:
Stimulation of sodium transport and Na-K-ATPase activity in the hypertrophying rat cecum.
Pflügers Arch. 346, 233-249 (1974)
- 58 Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L., Randall, R.J.:
Protein measurement with the folin phenol reagent.
J. biol. Chem. 193, 265-275 (1951)
- 59 Masesa, P.C., Forrester, J.M.:
Consequences of partial and subtotal colectomy in the rat.
Gut 18, 37-44 (1977)
- 60 M^CDermott, F.T., Roudnew, B.:
Colonic epithelial cell proliferation after 40 percent small intestinal resection. Autoradiographic studies in the rat.
Virchows Arch. Zellpathol. 22, 353-357 (1976)
- 61 Mekhjian, H.S., Phillips, S.F.:
Perfusion of the canine colon with unconjugated bile acids.
Gastroenterology 59, 120-129 (1970)

- 62 Mekhjian, H.S., Phillips, S.F., Hofmann, A.F.:
Colonic secretion of water and electrolytes induced
by bile acids. Perfusion studies in man.
J. clin. Invest. 50, 1569-1577 (1971)
- 63 Menge, H., Robinson, J.W.L.:
The relationship between the functional and structural alterations in the rat small intestine following proximal resection of varying extents.
Res. Exp. Med. 173, 41-53 (1978)
- 64 Menge, H., Robinson, J.W.L.:
Colonic Adaptation.
In Colon structure and function. L. Bustos-Fernandez (ed.), New York. Plenum medical book, 1983, 253-273
- 65 Michaud, J.I., Livstone, E.M., Tilson, M.D.:
Autoradiograph measurement of early proliferative changes in the right colon after small bowel resection.
Gastroenterology 70, 920 (1976)
- 66 Mitchell, J.E., Breuer, R.J., Zuckermann, L., Berlin, J., Schilli, R., Dunn, J.K.:
The colon influences ileal resection diarrhoea.
Dig. Dis. Sci. 25, 33-41 (1980)
- 67 Nundy, S., Malamud, D., Obertrop, H., Sczerban, J., Malt, R.A.:
Onset of cell proliferation in the shortened gut. Colonic hyperplasia after ileal resection.
Gastroenterology 72, 263-266 (1977)

- 68 Nygaard, K.:
Resection of the small intestine in rats. Morpho-
logical changes in the intestinal tract.
Acta Chir. Scand. 133, 233-248 (1967)
- 69 Parsons, D.S., Paterson, C.R.:
Fluid and solute transport across rat colonic mucosa.
Q. J. Exp. Physiol. 50, 220-231 (1965)
- 70 Perry, M.:
Intestinal absorption following small bowel resection.
Ann. roy. Coll. Surg. Engl. 57, 139-147 (1975)
- 71 Phillips, S.F., Devroede, G.J.:
Functions of the large intestine.
Int. Rev. Physiol. 19, 263-290 (1979)
- 72 Phillips, S.F., Giller, J.:
The contribution of the colon to electrolyte and
water conservation in man.
J. Lab. Clin. Med. 81, 733-746 (1973)
- 73 Phillips, S.F., Schmalz, P.F.:
Bicarbonate secretion by the rat colon. Effect of
intraluminal chloride and acetazolamide.
Proc. Soc. Biol. Med. 135, 116-122 (1970)
- 74 Porus, R.L.:
Epithelial hyperplasia following massive small bowel
resection in man.
Gastroenterology 48, 753-757 (1965)

- 75 Powell, D.W.:
Transport in large intestine.
In Membrane transport in biology. Giebisch, G., Tosteson, D.C., Ussing, H.H. (eds.) Vol IV/B. Berlin-Heidelberg-N.Y., Springer Verlag, 1979, 781-809
- 76 Rask-Madsen, J.:
Transepithelial ionic transport and electrical polarization in the large bowel.
Scand. J. Gastroent. 9, 223-229 (1974)
- 77 Rijke R.P.C., Plaisier, H.M., Langendoen, N.J.:
Epithelial cell kinetics in the descending colon of the rat.
Virchows Arch. Zellpathol. 30, 85-94 (1979)
- 78 Ryan, G.P., Dudrick, S.J., Copeland, E.M., Johnson, L.R.:
Effects of various diets on colonic growth in rats.
Gastroenterology 77, 658-663 (1979)
- 79 Saunders, D.R., Hedges, J.R., Sillery, J., Esther, L., Matsumara, R.:
Morphological and functional effects of bile acids on rat colon.
Gastroenterology 68, 1236-1245 (1975)
- 80 Scarpello, J.H., Cary, B.A., Sladen, G.E.:
Effects of ileal and caecal resection on the colon of the rat.
Clin. Sci. molec. Med. 54, 241-249 (1978)
- 81 Schiff1, H.:
Induktion der Na-K-ATPase in den Plasmamembranen der "funktionell hypertrophierenden" Caecummucosa der Ratte: Spezifische Aktivität und Kinetik.
Inaug. Diss. Med. Fak. Universität München (1976)
- 82 Schiff1, H., Loeschke, K.:
Induction of Na-K-ATPase in plasma membranes of rat cecum mucosa by diet. Time course and kinetics.
Pflügers Arch. 372, 83-90 (1977)

- 83 Senior, P.V., Pritchett, C.J., Sunter J.P., Appleton, D.R., Watson, A.J.:
Stathmokinetic studies on intestinal crypts following 70% resection of the small bowel or transplantation of 10-20 mm of small bowel to the exterior abdominal wall.
In Mechanisms of intestinal adaptation. Falk Symposium 1981. J.W.L. Robinson, R.H. Dowling, E.O. Riecken (eds.) London, MTP Press, 1982, 337-351
- 84 Simonetta, M., Faelli, A., Cremaschi, D., Gordon, H.A.:
Electrical resistance and ATPase levels in the caecal wall of germ free and conventional rats.
Proc. Soc. exp. Biol. 150, 541-545 (1975)
- 85 Skou, J.C.:
Enzymatic basis for active transport of Na and K across cell membrane.
Physiol. Rev. 45, 596-617 (1965)
- 86 Stragand, J.J., Hagemann, R.F.:
Dietary influence on colonic cell renewal.
Am. J. clin. Nutr. 30, 918-923 (1977)
- 87 Stragand, J.J., Hagemann, R.F.:
Effect of luminal contents on colonic cell replacement.
Am. J. Physiol. 233, E208-E211 (1977)
- 88 Sunter, J.P., Watson, A.J., Wright, N.A., Appleton, D.R.:
Cell proliferation at different sites along the length of the rat colon.
Virchows Arch. Zellpathol. 32, 75-87 (1979)

- 89 Sunter, J.P., Wright, N.A., Appleton, D.R.:
Cell proliferation kinetics in the epithelium of the
colon of the male rat.
Virchows Arch. Zellpathol. 26, 275-287 (1978)
- 90 Thompson, B.D., Edmonds, C.J.:
Aldosterone, sodium depletion and hypothyroidism on
the ATPase activity of rat colonic epithelium.
J. Endocr. 62, 489-496 (1974)
- 91 Tilson, M.D., Livstone, E.M.:
Early proliferative activity. Its occurrence in the
crypts of small bowel and colon after partial small
bowel resection.
Arch. Surg. 115, 1481-1485 (1980)
- 92 Tilson, M.D., Wright, H.K.:
The effect of resection of the small intestine upon
the fine structure of the intestinal epithelium.
Surg. Gyn. Obst. 134, 992-994 (1972)
- 93 Trier, J.S.:
The short bowel syndrome.
In Gastrointestinal disease. Sleisinger M.H., Fordtran
J.S. (eds.) W.B. Saunders Comp. Philadelphia, 1978,
1137-1143
- 94 Turnberg, L.A.:
Electrolyte absorption from the colon.
Gut 11, 1049-1054 (1970)

- 95 Turnberg, L.A.:
Intestinal transport of salt and water.
Clin. Sci. mol. med. 54, 337-348 (1978)
- 96 Urban, E., Michel, A.M., Weser, E.:
Dissociation of mucosal mass and adaptative changes
in electrolyte, water and sugar transport in rats
after intestinal resection.
In Mechanisms of intestinal adaptation. Falk Symposium 1981. J.W.L. Robinson, R.H. Dowling, E.O. Riecken (eds.) London, MTP Press, 1982, 337-351
- 96a Urban, E., Starr, P.E., Michel, A.M.:
Morphologic and functional adaptations of large bowel
after small-bowel resection in the rat.
Dig. Dis. sci. 28, 265-272 (1983)
- 97 Weser, E.:
Intestinal adaptation to small bowel resection.
Am. J. Clin. Nutr. 24, 133-135 (1971)
- 98 Weser, E.:
Nutritional aspects of malabsorption. Short gut
adaptation.
Am. J. Med. 67, 1014-1020 (1979)
- 99 Williamson, R.C.N.:
Intestinal adaptation. Structural, functional and
cytokinetic changes.
N.Engl. J. Med. 298, 1393-1402 (1978)
- 100 Williamson, R.C.N., Bauer, F.L.R., Ross, J.S., Malt, R.A.:
Proximal enterectomy stimulates distal hyperplasia
more than bypass or pancreaticobiliary diversion.
Gastroenterology 74, 16-23 (1978)

- 101 Winborn, W.B., Seelig, L.L., Nakayama, H.:
Hyperplasia of the gastric glands after small bowel
resection in the rat.
Gastroenterology 66, 384-395 (1974)
- 102 Wingate, D.L.:
Electro-potential differences in the gastrointes-
tinal tract.
Acta Hepato-Gastroenterol. 22, 200-205 (1975)
- 103 Yang, M.G., Manoharan, K., Young, A.K.:
Influence and degradation of dietary cellulose in
cecum of rats.
J. Nutrition 97, 260-264 (1969)
- 104 Yau, W.M., Makhlof, G.M.:
Comparison of transport mechanisms in isolated ascending
and descending rat colon.
Am. J. Physiol. 228, 191-195 (1975)
- 105 Young, E.A., Weser, E.:
Nutritional adaptation after small bowel resection
in rats.
J. Nutr. 104, 994-1001 (1974)
- 106 Zufarov, K.A., Baibekov, J.M.:
Electron microscopic and radioautographic investi-
gation of colonic epithelium in rats after jejunectomy.
Ark. Anat. Gistol. Embriol. 60, 36-45 (1971)

Herrn Prof. Dr. K. Loeschke danke ich herzlich für die
Überlassung des Themas, für unterstützende Anregungen
und Kritik und die Bereitschaft, mich jederzeit zu beraten.

Frau Ulla Böttcher, geb. Kautz danke ich für die Einführung
in die methodischen Verfahren.

Lebenslauf

Name: Johannes Peter Fabritius

geboren am: 12. September 1955

in: Kronstadt

Eltern: Joachim und Rosemarie Fabritius, geb.
Weber

Konfession: evangelisch

Schulen: 1962 - 1970 Volksschule in Kronstadt
1970 - 1972 Johannes Honterus Lyzeum
in Kronstadt
1972 - 1973 Chiemgau-Gymnasium in
Traunstein
1973 - 1975 Luitpold-Gymnasium in
München

Abitur: 1975

Studium: 1975 - 1982 Medizin an der Ludwig-
Maximilians-Universität, München

Staatsexamen: 11. Mai 1982

Approbation: 17. Mai 1982

Familienstand: seit 11. Juni 1982 verheiratet mit Hilde
Fabritius, geb. Hatz

Beruflicher
Werdegang: 2.8.1982 - 31.7.1983 Stabsarzt bei der
Bundeswehr

